

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 662 163

(21) N° d'enregistrement national : 90 06103

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 487/04; A 61 K 31/495/(C 07 D 487/04, 241:00, 249:00)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 16.05.90.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 22.11.91 Bulletin 91/47.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE — FR.

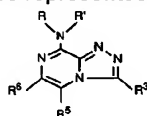
(72) Inventeur(s) : Ferrand Gérard, Dumas Hervé, Depin Jean-Claude et Luong Trong-Nghia.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : L'Air Liquide SCE Brevets et Marques.

(54) Nouvelles 8-amino-1,2,4-triazolo(4,3-a) pyrazines, procédés de préparation et médicaments les contenant.

(57) La présente invention concerne des 8-amino- 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines représentées par la formule:



dans laquelle R et R' peuvent être identiques ou différents, et sont l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, acyle ou 2,2,2-trifluoroéthyle, ou bien R et R' forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant 4 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome; R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle, 2-(cycloalcoyl)éthyle, cyclopent-2-énylméthyle, alcoxyméthyle, trifluorométhyle, (diméthylamino)méthyle, benzyle, furyle ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, ou par le radical méthyle ou méthoxy; R⁵ et R⁶ sont identiques et sont l'hydrogène, un radical alcoyle ou le radical phényle; ou R⁵ et R⁶ sont liés entre eux et forment ensemble le radical tétraméthylène.

Applications de ces composés comme médicaments bronchodilatateurs.

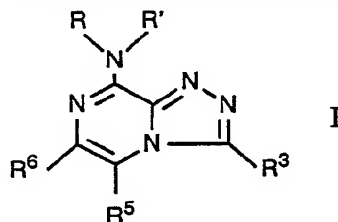
FR 2 662 163 - A1



La présente invention concerne de nouvelles 8-amino-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazines, des procédés permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

J. Bradac et al., J. Org. Chem. 1977, 42, 4197, puis S.W. Schneller et J.L. May, J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 987, ont obtenu les premières 8-amino-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazines. D'autre part, S.B. Kadin et R. Sarges ont décrit, dans le brevet européen 107.455, les activités antidépressives et antifatigue des 4-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines.

Les composés objets de l'invention sont représentés par la formule générale I :



dans laquelle R et R' peuvent être identiques ou différents, et sont l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, acyle ou 2,2,2-trifluoroéthyle, ou bien R et R' forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant 4 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome ; R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle, 2-(cycloalcoyl)éthyle, cyclopent-2-énylméthyle, alcoxyméthyle, trifluorométhyle, (diméthylamino)méthyle, benzyle, furyle ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, ou par le radical méthyle ou méthoxy ; R⁵ et R⁶ sont identiques et sont l'hydrogène, un radical alcoyle ou le radical phényle ; ou R⁵ et R⁶ sont liés entre eux et forment ensemble le radical tétraméthylène.

Sont exclus de l'invention, les composés représentés par la formule générale I, pour lesquels, lorsque R, R', R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène, R³ est l'hydrogène, le radical méthyle, phényle ou méthoxyméthyle.

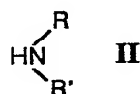
Les termes alcoyle, cycloalcoyle, acyle et alcoxy s'appliquent à des radicaux hydrocarbonés pouvant contenir au plus 6 atomes de carbone.

Les formes tautomères éventuelles des composés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

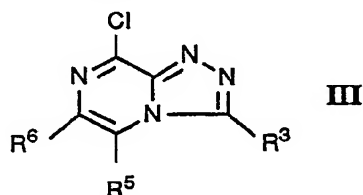
Les composés de formule I pour lesquels R et R' sont identiques ou différents et sont l'hydrogène, un radical acyle ou méthyle, et R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle ou cyclopent-2-énylméthyle, constituent une classe particulièrement intéressante, dont sont exclus les deux composés de formule I pour lesquels R, R', R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène et R³ est l'hydrogène ou le radical méthyle.

Les sels pharmaceutiquement acceptables font également partie intégrante de l'invention. Ce peuvent être des sels préparés soit à partir d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, soit à partir d'acides organiques comme l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide méthanesulfonique.

La présente invention a également pour objet la préparation des composés de formule I et de leurs sels. La plupart des composés de l'invention se préparent par réaction d'une amine de formule II :



sur une 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine de formule III :



Dans les formules II et III, R, R', R³, R⁵ et R⁶ ont les significations données précédemment.

La réaction s'effectue soit sans solvant en présence d'un excès d'amine de formule II, soit dans un solvant inerte. Les solvants préférés sont les alcools de bas poids moléculaire, en particulier l'éthanol et le 2-méthoxyéthanol. La température de réaction peut varier entre la température ambiante et 125°C, de préférence entre la température ambiante et la température d'ébullition de l'amine de formule II ou du solvant utilisé. Le temps de réaction est généralement compris entre 1 et 12 heures.

Dans le cas particulier où R et R' sont des radicaux méthyles et où R³ est le radical (diméthylamino)méthyle, les composés de l'invention I correspondants peuvent être obtenus par réaction de la diméthylamine sur les composés III pour lesquels R³ est le radical bromométhyle.

Dans le cas particulier où R est le radical méthyle et où R' est un radical acyle, les composés de l'invention I correspondants sont obtenus par acylation des composés I pour lesquels R est le radical méthyle et R' est l'hydrogène.

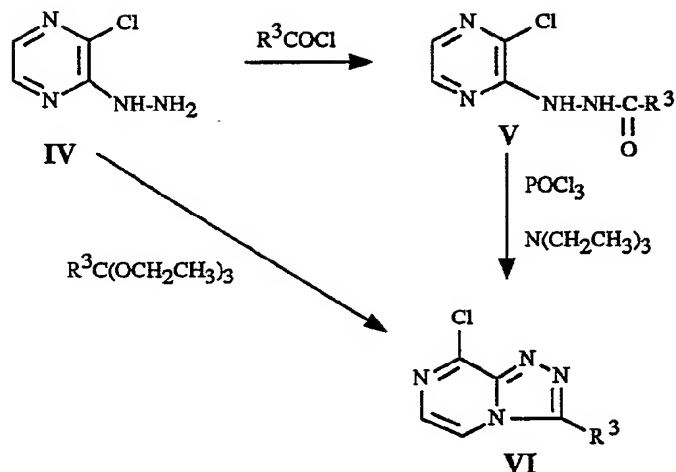
La plupart des 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines de formule III sont des composés nouveaux. Elles sont obtenues selon deux méthodes principales :

α) Lorsque R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène, les 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines correspondantes VI sont préparées selon le schéma réactionnel ci-dessous :

3

5

10



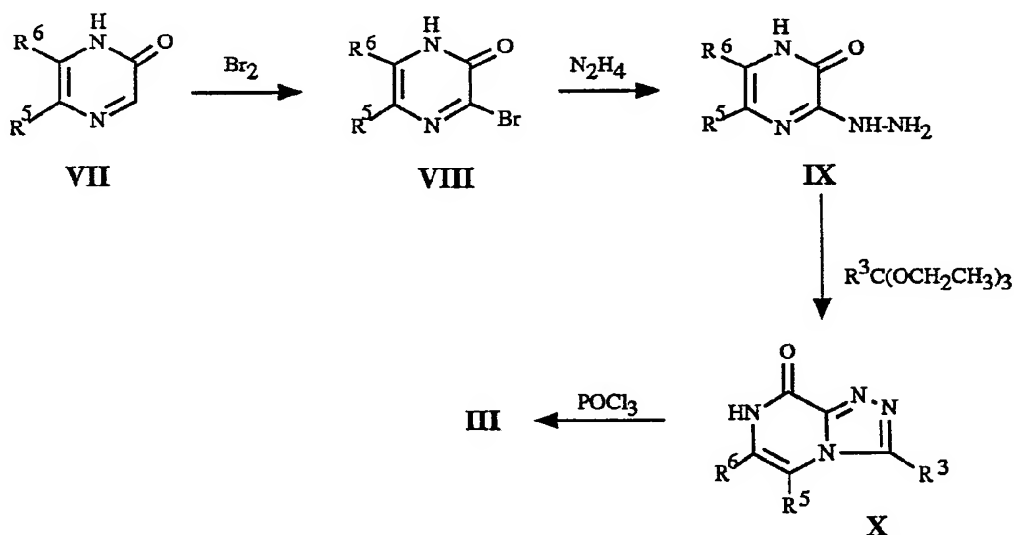
15

La 2-chloro-3-hydrazinopyrazine IV est acylée par un chlorure d'acide de formule R^3COCl , pour donner un hydrazone de formule V. Par traitement à l'oxychlorure de phosphore en présence de triéthylamine, l'hydrazone V est cyclisé en une 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine de formule VI. Ces composés VI peuvent également être préparés par cyclisation de la 2-chloro-3-hydrazinopyrazine IV par un orthoester de formule $R^3C(OCH_2CH_3)_3$. Dans les formules V et VI, R^3 a les significations données précédemment.

20

β) Lorsque R^5 et R^6 ne sont pas l'hydrogène, les 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines correspondantes III sont préparées selon le schéma réactionnel ci-dessous :

25



30

35

Une pyrazin-2(1H)-one VII est bromée pour donner une 3-bromopyrazin-2(1H)-one de formule VIII. L'action de l'hydrazine sur le composé VIII, fournit une 3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one de formule IX, qui est cyclisée par un orthoester $R^3C(OCH_2CH_3)_3$ en une

1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one de formule X. Par traitement des composés X à l'oxychlorure de phosphore, on obtient les 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines III. Dans les formules III, VII, VIII, IX et X, R⁵ et R⁶ sont identiques et sont un radical alcoyle ou le radical phényle, ou R⁵ et R⁶ sont liés entre eux et forment ensemble le radical tétraméthylène ; dans les formules III et X, R³ a les significations données précédemment.

Dans le cas particulier où R³ est le radical trifluorométhyle et où R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène, la 8-chloro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine est obtenue par traitement de la 3-(trifluorométhyl)-1,2,3-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one par l'oxychlorure de phosphore.

Les composés représentés par la formule générale I possèdent de remarquables propriétés relaxantes de la musculature lisse, notamment au niveau bronchique, ce qui est susceptible de rendre particulièrement intéressant leur usage dans la maladie asthmatique ainsi que dans les manifestations d'ordre allergique.

L'activité relaxante bronchique a été recherchée chez le cobaye anesthésié par la méthode bien connue du bronchospasme à l'histamine : des cobayes de souche Hartley, de sexe indifférent et pesant de 400 à 500 g sont anesthésiés à l'éthyluréthane (1,2 g/kg/IP) et placés en respiration artificielle (volume respiratoire de 1 ml/100 g de poids corporel, fréquence égale à 45 cycles/minute). La pression intratrachéale est mesurée par un capteur de pression relié au circuit de ventilation par une tubulure en T. Les produits à étudier sont administrés dans la veine jugulaire au moyen d'un cathéter fixé à demeure. Après avoir obtenu une réponse reproductible à l'histamine (10 µg/kg/IV), on essaie chaque produit à doses croissantes et cumulées toutes les 30 minutes. L'histamine est injectée 15 minutes après chaque dose de produit. On détermine ainsi, pour chaque composé actif et sur un minimum de 3 expériences, la dose réduisant de 50 % (DE₅₀) le bronchospasme induit par l'histamine.

Le tableau I regroupe les résultats obtenus avec quelques produits de l'invention ainsi qu'avec la théophylline prise comme étalon.

Tableau I
Activité relaxante bronchique

Bronchospasme à l'histamine chez le cobaye anesthésié

| COMPOSE | DE ₅₀ (µM/kg/IV) | Puissance relative |
|--------------|--------------------------------|-----------------------|
| Théophylline | 40 | 1 |
| Exemple 12 | 25 | 1,6 |
| Exemple 25 | 17 | 2,4 |

Tableau I(suite)

| COMPOSE | DE ₅₀ (μ M/kg/IV) | Puissance relative |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Exemple 31 | 26 | 1,5 |
| Exemple 33 | 24 | 1,7 |
| Exemple 35 | 23 | 1,7 |
| Exemple 41 | 14 | 2,9 |
| Exemple 42 | 14 | 2,9 |
| Exemple 43 | 9 | 4,4 |
| Exemple 45 | 18 | 2,2 |
| Exemple 46 | 38 | 1,1 |
| Exemple 52 | 26 | 1,5 |
| Exemple 53 | 25 | 1,6 |
| Exemple 59 | 17 | 2,4 |
| Exemple 60 | 16 | 2,5 |

L'absence de propriété anti-histaminique a été vérifiée in vitro sur l'iléon isolé de cobaye.

Un morceau d'iléon, long d'environ 2 cm est prélevé puis placé dans une cuve à organe isolé de 20 ml contenant du liquide de Tyrode atropiné (500 μ g d'atropine par litre), oxygéné (95 % O₂ - 5 % CO₂) et maintenu à 37°C. Les contractions induites par 1 μ g d'histamine sont enregistrées grâce à une jauge de contrainte isotonique (tension de 1 g). Les produits sont ajoutés au bain 30 s après l'histamine (au plateau de la contraction) et laissés en contact durant 1 minute. On recherche sur un minimum de 3 fibres, pour chaque produit testé, la concentration réduisant de 50 % (CI₅₀) le spasme à l'histamine.

Les composés les plus puissants dans le test du bronchospasme à l'histamine ont été essayés jusqu'à la concentration de 50 mg/l sans qu'aucune activité anti-histaminique ne soit décelée.

Ces résultats démontrent que les produits de l'invention sont bien des bronchodilatateurs spécifiques.

Les composés de l'invention sont peu toxiques. Par exemple, la dose létale 50 déterminée chez le rat par voie orale est de 1210 mg/kg pour le composé de l'exemple 25.

La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments et notamment de médicaments bronchodilatateurs. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules, par voie intraveineuse sous forme de soluté injectable ou par voie rectale sous forme de suppositoires. Le principe actif est associé à divers excipients pharmaceutiquement compatibles. Les posologies journalières peuvent varier de 10 à 500 mg de principe actif pris par voie orale, de 4 à 200 mg de principe actif pris par voie intraveineuse et de 20 à 500 mg de principe actif pris par voie rectale.

On donne ci-dessous à titre d'exemples non limitatifs quelques formulations pharmaceutiques :

. composition d'un comprimé :

| | |
|---|-------|
| principe actif | 50 mg |
| excipient : lactose, amidon de blé, polyvidone, | |
| talc, stéarate de magnésium | |

. composition d'une gélule :

| | |
|---|-------|
| principe actif | 50 mg |
| excipient : lactose, amidon de blé, talc, | |
| stéarate de magnésium | |

. composition d'une ampoule de soluté injectable :

| | |
|---|--------|
| principe actif | 100 mg |
| excipient : sorbitol, eau pour préparations | |
| injectables q.s.p | 5 ml |

. composition d'un suppositoire :

| | |
|--|--------|
| principe actif | 200 mg |
| glycérides semi-synthétiques q.s.p | 600 mg |

Les exemples suivants illustrent l'invention à titre non limitatif. Dans les données de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.), les abréviations suivantes ont été utilisées : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet et m pour massif complexe ; les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm.

Exemple 1

8-(Diéthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Un mélange de 5,0 g (0,030 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine (préparée selon S.W. Schneller et J.L. May, J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 987) et de 8,7 g (0,12 mole) de diéthylamine dans 140 ml de 2-méthoxyéthanol est porté à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite ; le résidu

obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt : 3,0 g (49 %), F = 89 - 91°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_{10}H_{15}N_5$ (M = 205,26)

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|-------|
| 5 calculé | 58,51 | 7,37 | 34,12 |
| trouvé | 58,30 | 7,36 | 34,14 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,2 (6H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 4,0 (4H,q) ; 7,3 (1H,d) ; 7,6 (1H,d).

Exemple 2

3-Méthyl-8-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

10 Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 7,0 g (0,042 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 12 g (0,169 mole) de pyrrolidine dans 265 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 7,3 g (86 %), F = 180 - 182°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_{10}H_{13}N_5$ (M = 203,25)

| | C % | H % | N % |
|------------|-------|------|-------|
| 15 calculé | 59,09 | 6,45 | 34,46 |
| trouvé | 59,08 | 6,55 | 34,38 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,8 - 2,4 (4H,m) ; 2,7 (3H,s) ; 3,7 - 4,5 (4H,m) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 3

Chlorhydrate de 8-(diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 8-(Diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On ajoute par fractions 154,9 g (0,919 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine à 1290 ml (7,18 moles) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Il se produit une exothermicité, puis le mélange est laissé sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. Rdt : 135,1 g (83 %), F = 168 - 170°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_8H_{11}N_5$ (M = 177,21)

| | C % | H % | N % |
|------------|-------|------|-------|
| 25 calculé | 54,22 | 6,26 | 39,52 |
| trouvé | 54,32 | 6,24 | 39,68 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,7 (3H,s) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

b) Chlorhydrate de 8-(diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

35 A une solution de 2,8 g (0,016 mole) de 8-(diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'éthanol, on ajoute 1,4 ml (0,015 mole) d'acide chlorhy-

drique 33 %. Le mélange est concentré sous pression réduite ; le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'éthanol. Rdt : 2,5 g (73 %), F = 250 - 254°C (acétone - éthanol).

Analyse centésimale : $C_8H_{11}N_5.HCl$ (M = 213,67)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 44,97 | 5,66 | 16,59 | 32,78 |
| trouvé | 44,71 | 5,73 | 16,59 | 32,64 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 2,7 (3H,s) ; 3,7 (6H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,8 (1H,d) ; 8,6 (1H,échangeable).

Exemple 4

10 8-(Diéthylamino)-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine,3/2 maléate

a) 2-(2-Benzoylhydrazino)-3-chloropyrazine

On ajoute goutte à goutte 26,2 g (0,188 mole) de chlorure de benzoyle à un mélange maintenu à 10°C, de 24,7 g (0,173 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine (préparée selon S.W. Schneller et J.L. May, J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 987) et de 21,3 g (0,203 mole) de carbonate de sodium dans 245 ml de chloroforme. L'agitation est poursuivie pendant 3 heures à température ambiante. Après addition de 500 ml d'eau, le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est séché et utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 37,6 g (87 %), F = 180 - 182°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm^{-1}

20 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 7,3 - 8,1 (7H,m) ; 9,9 (2H, échangeables).

b) 8-Chloro-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A 135 ml (1,45 mole) d'oxychlorure de phosphore, on ajoute par fractions 37,0 g (0,15 mole) de 2-(2-benzoylhydrazino)-3-chloropyrazine, puis goutte à goutte 20,9 ml (0,15 mole) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau glacée et basifié à l'ammoniaque. Le précipité formé est isolé par filtration et recristallisé dans un mélange d'éthanol et de N,N-diméthylformamide en présence de Norit. Rdt : 21,5 g (62 %), F = 188 - 190°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : $C_{11}H_7ClN_4$ (M = 230,66)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 57,28 | 3,06 | 15,37 | 24,29 |
| trouvé | 57,05 | 2,97 | 15,11 | 24,29 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 7,5 - 8,2 (6H,m) ; 8,7 (1H,d).

c) 8-(Diéthylamino)-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

35 Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 4,0 g (0,017 mole) de 8-chloro-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 5,0 g (0,068 mole) de diéthylamine dans 80 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 2,9 g (64 %).

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,3 (6H,t) ; 4,1 (4H,q) ; 7,3 (1H,d) ; 7,4 - 8,0 (6H,m).

d) Maléate de 8-(diéthylamino)-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A une solution de 2,9 g (0,011 mole) de 8-(diéthylamino)-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 20 ml d'acétone, on ajoute une solution de 1,4 g (0,012 mole) d'acide maléique dans 20 ml d'acétone. Le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché. Rdt : 3,3 g (93 %), F = 112 - 113°C (acétone).

Analyse centésimale : $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5$, 3/2 ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) (M = 441,44)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 57,14 | 5,25 | 15,86 |
| trouvé | 57,19 | 5,11 | 15,85 |

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : δ = 1,3 (6H,t) ; 4,1 (4H,q) ; 6,3 (3H,s) ; 7,4 (1H,d) ; 7,5 - 8,1 (6H,m) ; 10,6 (3H,échangeables).

Exemple 5

Maléate de 8-amino-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(2,6-dichlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir de 20,0 g (0,095 mole) de chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl et d'un mélange de 13,8 g (0,095 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 12,2 g (0,115 mole) de carbonate de sodium dans 110 ml de chloroforme. Rdt : 26,8 g (89 %), F = 185 - 188°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1700 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : δ = 7,5 (3H,s) ; 7,8 (1H,d) ; 8,1 (1H,d) ; 9,9 (2H, échangeables).

b) 8-Chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A 30 ml (0,32 mole) d'oxychlorure de phosphore, on ajoute par fractions 15,0 g (0,047 mole) de 2-chloro-3-[2-(2,6-dichlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine, puis goutte à goutte 6,6 ml (0,047 mole) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau glacée, basifié à l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu pâteux est précipité dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Le solide isolé par filtration est séché et utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 8,2 g (58 %), F = 138 - 140°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 7,55 (3H,s) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

c) 8-Amino-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Un mélange de 6,5 g (0,022 mole) de 8-chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 100 ml d'une solution d'éthanol saturée en ammoniac est introduit dans un autoclave et porté à 120°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé à

l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 3,2 g (52 %), F = 234 - 236°C (éthanol).

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 7,3 (2H,s) ; 7,7 (2H,échangeables) ; 7,8 (3H,s).

d) Maléate de 8-amino-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

5 A une solution de 3,2 g (0,011 mole) de 8-amino-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 100 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 1,5 g (0,013 mole) d'acide maléique dans 20 ml d'éthanol. Le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché. Rdt : 4,0 g (92 %), F = 185 - 186°C (éthanol).

10 Analyse centésimale : $C_{11}H_7Cl_2N_5$, $C_4H_4O_4$ (M = 396,19)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 45,47 | 2,80 | 17,90 | 17,68 |
| trouvé | 45,48 | 2,76 | 17,69 | 17,55 |

15 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 6,3 (2H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,4 (1H,d) ; 7,8 (3H,s) ; 8,0 (2H,échangeables) ; 11,4 (2H,échangeables).

Exemple 6

3-(2,6-Dichlorophényl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

20 Un mélange de 6,0 g (0,020 mole) de 8-chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 150 ml (0,84 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu est introduit dans un autoclave et porté à 120°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est traité comme dans l'exemple 1. Rdt : 1,0 g (16 %), F = 151 - 153°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_{13}H_{11}Cl_2N_5$ (M = 308,17)

25

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 50,67 | 3,60 | 23,01 | 22,73 |
| trouvé | 50,82 | 3,49 | 22,78 | 22,65 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 3,6 (6H,s) ; 7,25 (1H,d) ; 7,4 (1H,d) ; 7,7 (3H,s).

Exemple 7

30 3-(2,6-Dichlorophényl)-8-(diéthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 5, à partir de 6,0 g (0,020 mole) de 8-chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 8,4 ml (0,080 mole) de diéthylamine dans 120 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 1,4 g (21 %), F = 179 - 180°C (éthanol).

35 Analyse centésimale : $C_{15}H_{15}Cl_2N_5$ (M = 336,23)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 53,58 | 4,50 | 21,09 | 20,83 |

| | C % | H % | Cl % | N % |
|--------|-------|------|-------|-------|
| trouvé | 53,81 | 4,33 | 21,38 | 20,67 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,3 (6H,t) ; 4,1 (4H,q) ; 7,25 (1H,d) ; 7,4 (1H,d) ; 7,7 (3H,s).

Exemple 8

5 3-(2,6-Dichlorophényl)-8-pipéridino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 14,0 g (0,047 mole) de 8-chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 15,0 g (0,18 mole) de pipéridine dans 250 ml de 2-méthoxyéthanol. Après concentration du milieu réactionnel, le résidu est lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol en présence de Norit. Rdt : 6,4 g (39 %), F = 147 - 148°C (éthanol).

10 Analyse centésimale : $C_{16}H_{15}Cl_2N_5$ (M = 348,23)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 55,18 | 4,34 | 20,36 | 20,11 |
| trouvé | 54,97 | 4,31 | 20,49 | 20,15 |

15 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,7 (6H,pic élargi) ; 4,3 (4H,pic élargi) ; 7,25 (1H,d) ; 7,35 (1H,d) ; 7,7 (3H,s).

Exemple 9

Maléate de 3-(2,6-dichlorophényl)-8-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 3-(2,6-Dichlorophényl)-8-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 7,4 g (0,025 mole) de 8-chloro-3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 10,5 g (0,15 mole) de pyrrolidine dans 155 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 3,9 g (47 %), F = 95 - 96°C (éthanol - éther isopropylique).

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,9 - 2,3 (4H,m) ; 4,1 (4H,pic élargi) ; 6,8 (1H,d) ; 7,3 (1H,d) ; 7,5 (3H,s).

b) Maléate de 3-(2,6-dichlorophényl)-8-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 4, à partir d'une solution de 2,6 g (0,0078 mole) de 3-(2,6-dichlorophényl)-8-(pyrrolidin-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'acétone et d'une solution de 1,9 g (0,016 mole) d'acide maléique dans 20 ml d'acétone. La purification est achevée par recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther isopropylique, puis dans l'acétone seule. Rdt : 2,0 g (57 %), F = 165 - 167°C (acétone).

30 Analyse centésimale : $C_{15}H_{13}Cl_2N_5$, $C_4H_4O_4$ (M = 450,28)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 50,68 | 3,81 | 15,75 | 15,55 |
| trouvé | 50,63 | 3,87 | 15,47 | 15,35 |

35 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,7 - 2,3 (4H,m) ; 4,0 (4H,pic élargi) ; 6,2 (2H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,3 (1H,d) ; 7,7 (3H,s) ; 7,8 - 10,2 (2H,échangeables).

Exemple 10

8-(Diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 6, à partir de 5,7 g (0,037 mole) de 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine (préparée selon S.W. Schneller et J.L. May, J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 987) et de 100 ml (0,56 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 3,8 g (63 %), F = 169,5 - 172°C (acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₇H₉N₅ (M = 163,18)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 51,52 | 5,56 | 42,92 |
| trouvé | 51,72 | 5,56 | 42,78 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,6 (6H,s) ; 7,25 (1H,d) ; 7,4 (1H,d) ; 8,7 (1H,s).

Exemple 11**Hémimaléate de 3-méthyl-8-(méthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine****a) 3-Méthyl-8-(méthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 5, à partir de 6,7 g (0,040 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 60 ml (0,48 mole) d'une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 4,2 g (64 %), F = 247 - 252°C.

b) Hémimaléate de 3-méthyl-8-(méthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On dissout 4,2 g (0,0257 mole) de 3-méthyl-8-(méthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans une solution portée à reflux, de 3,3 g (0,0284 mole) d'acide maléique dans 900 ml d'éthanol. Le précipité formé au refroidissement est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché. Rdt : 5,1 g (90 %), F = 237 - 239°C (éthanol) (transformation à 199°C).

Analyse centésimale : C₇H₉N₅, 1/2 (C₄H₄O₄) (M = 221,22)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 48,86 | 5,01 | 31,66 |
| trouvé | 49,17 | 5,04 | 31,70 |

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,6 (3H,s) ; 3,0 (3H,s après échange) ; 5,0 - 6,9 (1H,échangeable) ; 6,1 (1H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,5 (1H,d) ; 8,1 (1H,échangeable).

Exemple 12**Maléate de 8-(diméthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine****a) 2-Chloro-3-[2-(3-méthylbutyryl)hydrazino]pyrazine**

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir de 27,4 g (0,227 mole) de chlorure d'isovaléryle et d'un mélange de 30,0 g (0,208 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 26,4 g (0,249 mole) de carbonate de sodium dans 240 ml de chloroforme. Rdt : 28,8 g (61 %), F = 131 - 133°C.

I.R. : $\bar{\nu}(\text{CO}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,0$ (6H,d) ; 1,7 - 2,3 (3H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 9,3 (2H,échangeables).

b) 8-Chloro-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 89 ml (0,95 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 22,8 g (0,10 mole) de 2-chloro-3-[2-(3-méthylbutyryl)hydrazino]pyrazine et de 13,9 ml (0,10 mole) de triéthylamine. Rdt : 18,8 g (89 %), F = 135 - 137°C (éthanol - éther éthylique).

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,0$ (6H,d) ; 1,5 - 2,7 (1H,m) ; 3,0 (2H,d) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

c) 8-(Diméthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A un mélange de 7,5 g (0,0356 mole) de 8-chloro-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 48 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte 15,8 ml (0,089 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Il se produit une exothermicité, puis l'agitation est poursuivie pendant 6 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Ces extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane. Rdt : 6,6 g (85 %), F = 72,5 - 73°C (heptane).

Analyse centésimale : $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5$ (M = 219,29)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 60,25 | 7,81 | 31,94 |
| trouvé | 60,34 | 7,79 | 31,90 |

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,05$ (6H,d) ; 1,5 - 2,6 (1H,m) ; 2,9 (2H,d) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

d) Maléate de 8-(diméthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 6,6 g (0,030 mole) de 8-(diméthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'acétone et d'une solution de 3,8 g (0,033 mole) d'acide maléique dans 60 ml d'acétone. Rdt : 8,8 g (87 %), F = 100 - 101°C (acétone).

Analyse centésimale : $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (M = 335,36)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 53,72 | 6,31 | 20,88 |
| trouvé | 53,52 | 6,31 | 21,06 |

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 0,9$ (6H,d) ; 1,5 - 2,5 (1H,m) ; 2,9 (2H,d) ; 3,5 (6H,s) ; 6,2 (2H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 11,0 (1H, échangeable).

Exemple 13

35 3-Méthyl-8-[(N-méthyl-2-méthylpropyl)amino]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 6, à partir de 6,1 g (0,036 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 9,9 g (0,114 mole) de

(N-méthyl-2-méthylpropyl)amine (préparée selon Stoermer et V. Lepel, Ber. 1896, 29, 2115 ; Beilstein 4, 164) dans 100 ml d'éthanol absolu. Rdt : 3,4 g (43 %), F = 78 - 80°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_{11}H_{17}N_5$ (M = 219,29)

| | | | | |
|---|---------|-------|------|-------|
| 5 | | C % | H % | N % |
| | calculé | 60,25 | 7,81 | 31,94 |
| | trouvé | 60,30 | 7,81 | 32,44 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,0 (6H,d) ; 1,3 - 2,4 (1H,m) ; 2,6 (3H,s) ; 3,4 (3H,s) ; 4,1 (2H,d) ; 7,0 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 14

10 8-[Bis(2-méthylpropyl)amino]-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 6,7 g (0,040 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 10,3 g (0,080 mole) de diisobutylamine dans 200 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 5,3 g (51 %), F = 82 - 84°C (hexane - acétate d'éthyle).

15 Analyse centésimale : $C_{14}H_{23}N_5$ (M = 261,37)

| | | | | |
|--|---------|-------|------|-------|
| | | C % | H % | N % |
| | calculé | 64,33 | 8,87 | 26,80 |
| | trouvé | 64,55 | 8,80 | 27,10 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,0 (12H,d) ; 1,4 - 2,5 (2H,m) ; 2,6 (3H,s) ; 3,9 (4H,d) ; 7,0 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

20 Exemple 15

8-(Diméthylamino)-3-(méthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 8-Chloro-3-(méthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazine

Un mélange de 10 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 33,5 ml (0,17 mole) d'orthométhoxyacétate de triéthyle (préparé selon E.T. Stiller, brevet U.S. 2.422.598 ; Chem. Abstr. 1947, 41, 5904a) dans 100 ml de xylène est porté à reflux pendant 4 heures 30. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'hexane au milieu réactionnel et l'agitation est poursuivie pendant une heure à température ambiante. Le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'hexane et recristallisé dans l'isopropanol. Rdt : 11,3 g (82 %), F = 119 - 120°C (isopropanol).

30 R.M.N. ($DMSO-d_6$) : δ = 3,3 (3H,s) ; 5,0 (2H,s) ; 7,8 (1H,d) ; 8,5 (1H,d).

b) 8-(Diméthylamino)-3-(méthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 6, à partir de 7,0 g (0,035 mole) de 8-chloro-3-(méthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 100 ml (0,56 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 5,5 g (76 %), F = 75 - 76°C (hexane - acétate d'éthyle).

35 Analyse centésimale : $C_9H_{13}N_5O$ (M = 207,24)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 52,16 | 6,32 | 33,79 |
| trouvé | 51,99 | 6,53 | 33,88 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,2 (3H,s) ; 3,5 (6H,s) ; 4,8 (2H,s) ; 7,15 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

5

Exemple 16

8-(Diméthylamino)-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 4,3 g (0,019 mole) de 8-chloro-3-phényl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 25,7 ml (0,14 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 100 ml d'éthanol. Rdt : 0,9 g (21 %), F = 67 - 68°C (heptane - acétate d'éthyle).

10

Analyse centésimale : C₁₃H₁₃N₅ (M = 239,28)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 65,25 | 5,48 | 29,27 |
| trouvé | 65,36 | 5,63 | 29,04 |

15

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,7 (6H,s) ; 7,2 - 7,9 (7H,m).

Exemple 17

Chlorhydrate de 3-méthyl-8-pipéridino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 3-Méthyl-8-pipéridino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,030 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et d'une solution de 10,0 g (0,12 mole) de pipéridine dans 190 ml d'éthanol. Rdt : 5,3 g (81 %), F = 87 - 89°C.

20

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,5 - 2,0 (6H,m) ; 2,7 (3H,s) ; 4,1 - 4,6 (4H,m) ; 7,1 (1H,d) ; 7,4 (1H,d).

b) Chlorhydrate de 3-méthyl-8-pipéridino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

25

A une solution de 5,3 g (0,024 mole) de 3-méthyl-8-pipéridino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 150 ml d'acétone, on ajoute 4,5 ml (0,048 mole) d'acide chlorhydrique 33 %. Le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans un mélange d'acétone et d'éthanol. Rdt : 4,7 g (77 %), F = 231 - 233°C (acétone - éthanol).

30

Analyse centésimale : C₁₁H₁₅N₅.HCl (M = 253,74)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 52,07 | 6,36 | 13,97 | 27,60 |
| trouvé | 51,85 | 6,56 | 14,27 | 27,90 |

35

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,5 - 2,1 (6H,m) ; 2,7 (3H,s) ; 4,1 - 4,7 (4H,m) ; 7,3 (1H,d) ; 7,8 (1H,d) ; 9,9 (1H,échangeable).

Exemple 18

3-Méthyl-8-[N-méthyl-(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant à acétone et carboglace, on introduit 6,7 g (0,040 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine, 6,6 g (0,044 mole) de chlorhydrate de N-méthyl-(2,2,2-trifluoroéthyl)amine (préparée selon E.R. Bissell et M. Finger, J. Org. Chem. 1959, 24, 1256), 12,2 g (0,088 mole) de carbonate de potassium et 150 ml de 2-méthoxyéthanol. Le mélange est porté progressivement à reflux et maintenu ainsi pendant 2 heures. Puis, le milieu réactionnel est traité comme dans l'exemple 1. Rdt : 1,0 g (10 %), F = 112 - 114°C (heptane).

Analyse centésimale : $C_9H_{10}F_3N_5$ (M = 245,21)

| | C % | H % | F % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 44,08 | 4,11 | 23,24 | 28,56 |
| trouvé | 43,98 | 4,19 | 23,21 | 28,30 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 2,7 (3H,s) ; 3,6 (3H,s) ; 5,1 (2H,q) ; 7,2 (1H,d) ; 7,4 (1H,d).

Exemple 19

8-(Azétidin-1-yl)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 4,4 g (0,026 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et d'une solution de 1,7 g (0,030 mole) d'azétidine et de 2,9 g (0,029 mole) de triéthylamine dans 100 ml d'éthanol. Rdt : 2,8 g (57 %), F = 114 - 116°C (heptane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_9H_{11}N_5$ (M = 189,22)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 57,13 | 5,86 | 37,01 |
| trouvé | 57,10 | 5,68 | 36,89 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 2,3 (2H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 4,5 (4H,t) ; 7,0 (1H,d) ; 7,2 (1H,d).

Exemple 20

3-Méthyl-8-(N-méthyléthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,030 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et d'une solution de 2,0 g (0,033 mole) de N-méthyléthylamine et de 3,3 g (0,033 mole) de triéthylamine dans 100 ml d'éthanol. Rdt : 4,5 g (78 %), F = 88 - 90°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_9H_{13}N_5$ (M = 191,24)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 56,53 | 6,85 | 36,62 |
| trouvé | 56,64 | 6,82 | 36,30 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,3 (3H,t) ; 2,6 (3H,s) ; 3,4 (3H,s) ; 4,2 (2H,q) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 21

8-(Diéthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 3,0 g

(0,014 mole) de 8-chloro-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et d'une solution de 2,3 g (0,031 mole) de diéthylamine dans 100 ml d'éthanol. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme). Rdt : 2,5 g (72 %), F = 77 - 78°C (hexane).

5 Analyse centésimale : $C_{13}H_{21}N_5$ (M = 247,35)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 63,13 | 8,56 | 28,31 |
| trouvé | 63,18 | 8,70 | 28,40 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,1 (6H,d) ; 1,3 (6H,t) ; 1,9 - 2,8 (1H,m) ; 2,9 (2H,d) ; 4,1 (4H,q) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

10 Exemple 22

3-Benzyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une suspension de 3,3 g (0,013 mole) de 3-benzyl-8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine (préparée selon T. Huynh-Dinh et al., J. Org. Chem 1979, 44, 1028) dans 75 ml d'éthanol absolu et de 17,9 ml (0,10 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 3,1 g (94 %), F = 113 - 114°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_{14}H_{15}N_5$ (M = 253,31)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 66,38 | 5,97 | 27,65 |
| trouvé | 66,26 | 5,94 | 27,60 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 3,5 (6H,s) ; 4,4 (2H,s) ; 6,9 (1H,d) ; 7,1 (1H,d) ; 7,2 (5H,s).

Exemple 23

8-(Diméthylamino)-3-éthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 8-Chloro-3-éthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

25 Un mélange de 16,0 g (0,11 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 100 g (0,57 mole) d'orthopropionate de triéthyle est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement vers 10°C, le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 15,2 g (76 %), F = 150 - 152°C (éthanol).

30 R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,5 (3H,t) ; 3,2 (2H,q) ; 7,7 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

b) 8-(Diméthylamino)-3-éthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,027 mole) de 8-chloro-3-éthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 38 ml (0,21 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 2,6 g (50 %), F = 145 - 146°C (hexane).

35 Analyse centésimale : $C_9H_{13}N_5$ (M = 191,24)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 56,53 | 6,85 | 36,62 |
| trouvé | 56,61 | 6,88 | 36,37 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,5 (3H,t) ; 3,0 (2H,q) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

5

Exemple 24

8-(Diméthylamino)-3-(éthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 8-Chloro-3-(éthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A une solution de 94,5 g (0,275 mole) d'orthoéthoxyacétate de triéthyle de pureté environ 60 % (préparé selon S.M. Mc Elvain et P.M. Walters, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 1963) dans 135 ml de xylène, on ajoute par fractions 16,0 g (0,11 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine. La suspension obtenue est portée progressivement à reflux. Le milieu réactionnel devient homogène vers 80°C. Le reflux est poursuivi pendant 3 heures, puis la solution est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu solide est lavé à l'hexane et séché ; ce solide est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 24,1 g (quantitatif), F = 90 - 92°C.

15

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,2 (3H,t) ; 3,6 (2H,q) ; 5,1 (2H,s) ; 7,7 (1H,d) ; 8,2 (1H,d).

b) 8-(Diméthylamino)-3-(éthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 8,5 g (0,040 mole) de 8-chloro-3-(éthoxyméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 55 ml (0,31 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 7,0 g (79 %), F = 50 - 52°C (hexane - acétate d'éthyle).

20

Analyse centésimale : C₁₀H₁₅N₅O (M = 221,26)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 54,28 | 6,83 | 31,65 |
| trouvé | 54,50 | 6,78 | 31,83 |

25

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,2 (3H,t) ; 3,5 (2H,q) ; 3,6 (6H,s) ; 4,9 (2H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,4 (1H,d).

Exemple 25

Maléate de 8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-(2-Butyrylhydrazino)-3-chloropyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'un mélange de 334,0 g (3,13 moles) de chlorure de butyryle et de 470 ml de chloroforme et d'un mélange de 411,8 g (2,85 moles) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 362,5 g (3,42 moles) de carbonate de sodium dans 3,355 l de chloroforme. Rdt : 392,2 g (64 %), F = 110 - 111°C (éthanol), F = 111 - 114°C (hexane - acétate d'éthyle).

35

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,2 (3H,t) ; 1,5 - 2,2 (2H,m) ; 2,4 (2H,t) ; 8,0 (1H,d) ; 8,3 (1H,d) ; 9,1 (1H,échangeable) ; 10,0 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 750 ml (8,05 moles) d'oxychlorure de phosphore, de 180,7 g (0,84 mole) de 2-(2-butyrylhydrazino)-3-chloropyrazine et de 117,1 ml (0,84 mole) de triéthylamine. Rdt : 124,0 g (75 %), F = 115 - 117°C (éthanol - éther éthylique).

R.M.N. (CDCl₃ + DMSO d₆) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,5 - 2,2 (2H,m) ; 3,1 (2H,t) ; 7,6 (1H,d) ; 8,2 (1H,d).

c) 8-(Diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir de 120 g (0,61 mole) de 8-chloro-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 840 ml d'éthanol, et de 272 ml (1,52 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. L'addition de diméthylamine est effectuée lentement, de façon à ne pas dépasser 26°C. Rdt : 65,9 g (76 %), F = 76 - 77°C (hexane).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₅N₅ (M = 205,27)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 58,51 | 7,37 | 34,12 |
| trouvé | 58,46 | 7,47 | 34,06 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,4 - 2,2 (2H,m) ; 2,9 (2H,t) ; 3,5 (6H,s) ; 7,0 (1H,d) ; 7,2 (1H,d).

d) Maléate de 8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 18,2 g (0,088 mole) de 8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 110 ml d'acétone et d'une solution de 11,2 g (0,097 mole) d'acide maléique dans 180 ml d'acétone. Rdt : 26,4 g (93 %), F = 112 - 114°C (acétone).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₅N₅.C₄H₄O₄ (M = 321,34)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 52,33 | 5,96 | 21,79 |
| trouvé | 52,23 | 6,01 | 22,00 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,5 - 2,3 (2H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 3,7 (6H,s) ; 6,3 (2H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,4 (1H,d) ; 14,1 (2H,s échangeable).

Exemple 26

3-Butyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-(2-pentanoylhydrazino)pyrazine

On ajoute goutte à goutte une solution de 53,0 g (0,44 mole) de chlorure de valéryle et de 40 ml de chloroforme, à un mélange maintenu à 10°C, de 57,8 g (0,40 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 50,8 g (0,48 mole) de carbonate de sodium dans 480 ml de chloroforme. L'agitation est poursuivie pendant 6 heures à température ambiante. Après addition de 250 ml d'eau glacée, le milieu réactionnel est extrait au chloroforme. Ces extraits organiques sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate

de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther éthylique ; le solide ainsi obtenu est séché et utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 42,2 g (46 %), F = 90°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm⁻¹

5 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,1 - 1,8 (4H,m) ; 2,2 (2H,t) ; 7,7 (1H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 8,8 (1H,échangeable) ; 9,7 (1H,échangeable).

b) 3-Butyl-8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 89 ml (0,95 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 22,8 g (0,10 mole) de 2-chloro-3-(2-pentanoylhydrazino)pyrazine et de 13,9 ml (0,10 mole) de triéthylamine. Rdt : 12,6 g (60 %) , F = 102 - 103°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,1 - 2,2 (4H,m) ; 3,1 (2H,t) ; 7,5 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

c) 3-Butyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 3,9 g (0,019 mole) de 3-butyl-8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 25 ml (0,14 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 2,1 g (50 %), F = 68 - 70°C (hexane).

Analyse centésimale : C₁₁H₁₇N₅ (M = 219,29)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 60,25 | 7,81 | 31,94 |
| trouvé | 60,29 | 7,90 | 31,96 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,0 - 2,2 (4H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 3,5 (6H,s) ; 7,0 (1H,d) ; 7,2 (1H,d).

Exemple 27

25 8-(Diméthylamino)-3-(4-méthylphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(4-méthylbenzoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 11,7 g (0,076 mole) de chlorure de 4-méthylbenzoyle et de 20 ml de chloroforme et d'un mélange de 10,0 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 8,8 g (0,083 mole) de carbonate de sodium dans 100 ml de chloroforme. Rdt : 12,9 g (71 %), F = 166 - 170°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1630 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 2,4 (3H,s) ; 7,3 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 7,7 (1H,d,J=3 Hz) ; 7,8 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 8,1 (1H,d,J=3 Hz) ; 9,8 (2H,échangeables).

35 b) 8-Chloro-3-(4-méthylphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 30 ml (0,32 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 6,2 g (0,024 mole) de 2-chloro-3-[2-(4-

méthylbenzoyl)hydrazino]pyrazine et de 3,3 ml (0,024 mole) de triéthylamine. Rdt : 4,5 g (77 %), F = 192 - 195°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,4 (3H,s) ; 7,1 - 8,3 (6H,m).

c) 8-(Diméthylamino)-3-(4-méthylphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 4,5 g (0,018 mole) de 8-chloro-3-(4-méthylphényl)-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazine et de 25 ml (0,14 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 100 ml d'éthanol. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme). Rdt : 1,7 g (37 %), F = 97 - 99°C (heptane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₅N₅ (M = 253,31)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 66,38 | 5,97 | 27,65 |
| trouvé | 66,48 | 5,95 | 27,53 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,5 (3H,s) ; 3,6 (6H,s) ; 7,3 (1H,d,J=3 Hz) ; 7,4 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 7,5 (1H,d,J=3 Hz) ; 7,7 (2H,d,J=8,5 Hz).

Exemple 28

3-(3,4-Dichlorophényl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(3,4-dichlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 15,9 g (0,076 mole) de chlorure de 3,4-dichlorobenzoyl et de 30 ml de chloroforme et d'un mélange de 10,0 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 8,8 g (0,083 mole) de carbonate de sodium dans 100 ml de chloroforme. Rdt : 19,6 g (89 %), F = 193 - 195°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 7,6 - 8,2 (5H,m) ; 9,0 (1H,échangeable) ; 10,6 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(3,4-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 4, à partir de 50 ml (0,54 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 11,6 g (0,037 mole) de 2-chloro-3-[2-(3,4-dichlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine et de 5,2 ml (0,037 mole) de triéthylamine. Rdt : 7,5 g (68 %), F = 220°C.

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 7,7 - 8,2 (4H,m) ; 8,7 (1H,d).

c) 3-(3,4-Dichlorophényl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A un mélange de 4,1 g (0,014 mole) de 8-chloro-3-(3,4-dichlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 40 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte, 40 ml (0,22 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Il se produit une exothermicité. La suspension obtenue est agitée pendant 2 heures à température ambiante, puis pendant 3 heures à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite filtré à chaud ; le

solide ainsi isolé est lavé abondamment à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol.
Rdt : 2,0 g (46 %), F = 192 - 195°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_{13}H_{11}Cl_2N_5$ (M = 308,17)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 50,67 | 3,60 | 23,01 | 22,73 |
| trouvé | 50,58 | 3,69 | 23,00 | 22,91 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 3,6 (6H,s) ; 7,2 - 8,1 (5H,m).

Exemple 29

3-(4-Chlorophényl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

10 a) 2-Chloro-3-[(4-chlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 13,3 g (0,076 mole) de chlorure de 4-chlorobenzoyl dans 20 ml de chloroforme et d'un mélange de 10,0 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 8,8 g (0,083 mole) de carbonate de sodium dans 100 ml de chloroforme. Rdt : 18,8 g (96 %),
15 F = 176 - 178°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 7,5 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 7,7 (1H,d,J=3 Hz) ; 7,9 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 8,0 (1H,d,J=3 Hz) ; 9,9 (2H,échangeables).

20 b) 8-Chloro-3-(4-chlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 40 ml (0,43 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 9,0 g (0,032 mole) de 2-chloro-3-[2-(4-chlorobenzoyl)hydrazino]pyrazine et de 4,5 ml (0,032 mole) de triéthylamine. Rdt : 7,0 g (83 %), F = 180 - 182°C.

R.M.N. ($CDCl_3$ + DMSO d_6) : δ = 7,3 - 8,4 (6H,m).

25 c) 3-(4-Chlorophényl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On ajoute par fractions 7,0 g (0,026 mole) de 8-chloro-3-(4-chlorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine à 70 ml (0,39 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Il se produit une exothermicité. L'agitation est poursuivie pendant une
30 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite filtré ; le solide ainsi isolé est lavé abondamment à l'eau, séché et recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol en présence de Norit. Rdt : 3,2 g (45 %), F = 204 - 205°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_{13}H_{12}ClN_5$ (M = 273,73)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 57,04 | 4,42 | 12,95 | 25,59 |
| trouvé | 57,28 | 4,70 | 13,20 | 25,40 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 3,6 (6H,s) ; 7,1 - 8,0 (6H,m).

Exemple 30**8-(Diméthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine****a) 2-Chloro-3-[2-(4-méthoxybenzoyl)hydrazino]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 13,0 g (0,076 mole) de chlorure de 4-méthoxybenzoyle et de 20 ml de chloroforme et d'un mélange de 10,0 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 8,8 g (0,083 mole) de carbonate de sodium dans 100 ml de chloroforme. Rdt. : 14,2 g (74 %), F = 145 - 147°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1630 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 3,8 (3H,s) ; 7,0 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 7,7 (1H,d,J=3 Hz) ; 7,9 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 8,0 (1H,d,J=3 Hz) ; 9,7 (2H,échangeables).

b) 8-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 32 ml (0,34 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 8,0 g (0,029 mole) de 2-chloro-3-[2-(4-méthoxybenzoyl)hydrazino]pyrazine et de 4,0 ml (0,029 mole) de triéthylamine. Rdt : 5,5 g (73 %), F = 208 - 210°C.

R.M.N. (CDCl₃ + DMSO d₆) : δ = 3,9 (3H,s) ; 6,9 - 8,0 (5H,m) ; 8,4 (1H,d).

c) 8-(Diméthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 29, à partir de 5,5 g (0,021 mole) de 8-chloro-3-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 55 ml (0,31 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle - 1/4). Rdt : 1,5 g (27 %), F = 125 - 126°C (éthanol).

Analyse centésimale : C₁₄H₁₅N₅O (M = 269,31)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 62,44 | 5,61 | 26,01 |
| trouvé | 62,46 | 5,82 | 25,89 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,6 (6H,s) ; 3,8 (3H,s) ; 7,0 (2H,d,J=8,5 Hz) ; 7,2 (1H,d,J=4,5 Hz) ; 7,4 (1H,d,J=4,5 Hz) ; 7,7 (2H,d,J=8,5 Hz).

Exemple 31**Maléate de 8-(diméthylamino)-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazine****a) 2-Chloro-3-[2-(2-méthylpropionyl)hydrazino]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 40,4 g (0,38 mole) de chlorure d'isobutyryle et de 50 ml de chloroforme et d'un mélange de 50,0 g (0,346 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 43,9 g (0,415 mole) de carbonate de sodium dans 400 ml de chloroforme. Rdt. : 32,3 g (43 %), F = 110 - 113°C (hexane - acétate d'éthyle).

I.R. : $\bar{\nu}(\text{CO}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,0$ (6H,d) ; 2,1 - 2,8 (1H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 8,8 (1H,échangeable) ; 9,7 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

5 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 133 ml (1,42 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 32,0 g (0,149 mole) de 2-chloro-3-[2-(2-méthylpropionyl)hydrazino]pyrazine et de 20,7 ml (0,149 mole) de triéthylamine. Rdt : 17,6 g (60 %), F = 136 - 138°C (hexane - acétate d'éthyle).

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,4$ (6H,d) ; 3,2 - 4,0 (1H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 8,8 (1H,d).

10 **c) 8-(Diméthylamino)-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'un mélange de 17,6 g (0,0895 mole) de 8-chloro-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 120 ml d'éthanol et de 39,7 ml (0,222 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 15,9 g (87 %), F = 129 - 131°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5$ (M = 205,27)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 58,51 | 7,37 | 34,12 |
| trouvé | 58,59 | 7,26 | 33,95 |

20 R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,5$ (6H,d) ; 3,0 - 3,7 (1H,m) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,2 (1H,d).

d) Maléate de 8-(diméthylamino)-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 15,9 g (0,0774 mole) de 8-(diméthylamino)-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 150 ml d'acétone et d'une solution de 9,9 g (0,0852 mole) d'acide maléique dans 100 ml d'acétone. Rdt : 23,9 g (96 %), F = 158 - 160°C (acétone - éthanol).

Analyse centésimale : $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (M = 321,34)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 52,33 | 5,96 | 21,79 |
| trouvé | 52,29 | 5,97 | 21,66 |

30 R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 1,4$ (6H,d) ; 3,2 - 3,7 (1H,m) ; 3,5 (6H,s) ; 6,2 (2H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 12,2 (2H,échangeables).

Exemple 32

8-(Diméthylamino)-3-(1,1-diméthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(2,2-diméthylpropionyl)hydrazino]pyrazine

35 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 26,5 g (0,22 mole) de chlorure de pivaloyl et de 30 ml de chloroforme et d'un mélange de 28,9 g (0,20 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 25,4 g (0,24 mo-

le) de carbonate de sodium dans 230 ml de chloroforme. Rdt : 28,8 g (63 %), F = 104 - 105°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1645 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,2 (9H,s) ; 7,7 (1H,d) ; 8,1 (1H,d) ; 8,8 (1H,échangeable) ; 9,6 (1H,échangeable).

5 **b) 8-Chloro-3-(1,1-diméthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 126 ml (1,35 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 10,0 g (0,044 mole) de 2-chloro-3-[2-(2,2-diméthylpropionyl)hydrazino]pyrazine et de 6,1 ml (0,044 mole) de triéthylamine. Rdt : 5,3 g (57 %), F = 173 - 175°C.

10 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,5 (9H,s) ; 7,7 (1H,d) ; 8,8 (1H,d).

c) **8-(Diméthylamino)-3-(1,1-diméthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,3 g (0,025 mole) de 8-chloro-3-(1,1-diméthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 44,6 ml (0,25 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 3,7 g (67 %), F = 139 - 140°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₁H₁₇N₅ (M = 219,29)

| | C % | H % | N % |
|------------|-------|------|-------|
| 20 calculé | 60,25 | 7,81 | 31,94 |
| trouvé | 60,47 | 8,00 | 32,06 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,5 (9H,s) ; 3,6 (6H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 33

DL-8 -(Diméthylamino)-3-(1-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

25 **a) DL-2-Chloro-3-[2-(2-méthylpentanoyl)hydrazino]pyrazine**

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 25,9 g (0,19 mole) de chlorure de DL-2-méthylvaléryle (préparé selon P.A. Levene et L.A. Mikeska, J. Biol. Chem. 1929, 84, 571) et de 30 ml de chloroforme et d'un mélange de 25,3 g (0,18 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 22,3 g (0,21 mole) de carbonate de sodium dans 200 ml de chloroforme. Rdt : 23,2 g (53 %), F = 85 - 87°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1645 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 0,8 (3H,t) ; 1,0 (3H,d) ; 1,0 - 1,7 (4H,m) ; 1,9 - 2,6 (1H,m) ; 7,6 - 8,3 (2H,3d).

b) **DL-8-Chloro-3-(1-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine**

35 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 126 ml (1,35 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 10,0 g (0,041 mole) de DL-2-chloro-3-[2-(2-méthylpentanoyl)hydrazino]pyrazine et de 5,7 ml (0,041 mole) de triéthylamine.

Rdt : 5,0 g (54 %), F = 57 - 59°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,0 - 1,5 (2H,m) ; 1,5 (3H,d) ; 1,5 - 2,2 (2H,m) ; 2,9 - 3,6 (1H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

c) DL-8-(Diméthylamino)-3-(1-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,022 mole) de DL-8-chloro-3-(1-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 39,7 ml (0,22 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme/méthanol - 9/1). Rdt : 3,9 g (76 %), F = 67 - 69°C (hexane).

Analyse centésimale : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5$ (M = 233,32)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 61,77 | 8,21 | 30,02 |
| trouvé | 61,73 | 8,22 | 29,97 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,0 - 1,5 (2H,m) ; 1,5 (3H,d) ; 1,5 - 2,3 (2H,m) ; 2,7 - 3,4 (1H,m) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 34

3-Méthyl-8-(N-méthylcyclohexylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On ajoute par fractions 5,0 g (0,030 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine à une solution de 4,3 ml (0,033 mole) de N-méthylcyclohexylamine et de 4,8 ml (0,034 mole) de triéthylamine dans 100 ml d'éthanol. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 4 heures à température ambiante, puis est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité comme dans le paragraphe c de l'exemple 5. Rdt : 3,5 g (48 %), F = 101 - 103°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5$ (M = 245,33)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 63,65 | 7,81 | 28,55 |
| trouvé | 63,67 | 7,61 | 28,58 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 0,7 - 2,1 (10H,m) ; 2,6 (3H,s) ; 3,3 (3H,s) ; 5,5 (1H,m) ; 7,0 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 35

Dichlorhydrate de DL-8-(diméthylamino)-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) DL-2-Chloro-3-[2-(3-méthylpentanoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 23,1 g (0,17 mole) de chlorure de DL-3-méthylvaléryle (préparé selon E. Smissman et R.H. Johnsen, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 3395) et de 30 ml de chloroforme et d'un mélange de 22,6 g (0,16 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de

19,8 g (0,19 mole) de carbonate de sodium dans 180 ml de chloroforme. Rdt : 20,0 g (52 %), F = 103 - 105°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 0,7 - 2,4 (1H,m) ; 7,5 - 8,2 (2H,3d).

5 b) DL-8-Chloro-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 60 ml (0,64 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 5,0 g (0,021 mole) de DL-2-chloro-3-[2-(3-méthylpentanoyl)hydrazino]pyrazine et de 2,0 g (0,020 mole) de triéthylamine. Rdt : 3,0 g (64 %), F = 88 - 90°C.

10 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 0,7 - 2,5 (9H,m) ; 3,08 (1H,d,J=6,5 Hz) ; 3,11 (1H,d,J=6,5 Hz) ; 7,7 (1H,d) ; 8,6 (1H,d).

c) DL-8-(Diméthylamino)-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 3,0 g (0,013 mole) de DL-8-chloro-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 18 ml (0,10 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 15 ml d'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 2,8 g (92 %), solide mou.

d) Dichlorhydrate de DL-8-(diméthylamino)-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir d'une solution de 2,8 g (0,012 mole) de DL-8-(diméthylamino)-3-(2-méthylbutyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 70 ml d'acétone et de 2,2 ml (0,024 mole) d'acide chlorhydrique 33 %. Rdt : 2,7 g (73 %), F = 204 - 205°C (éthanol - éther éthylique, en présence de deux équivalents molaires d'acide chlorhydrique 33 %).

25 Analyse centésimale : C₁₂H₁₉N₅·2HCl (M = 306,24)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 47,06 | 6,91 | 23,15 | 22,87 |
| trouvé | 47,20 | 7,11 | 22,67 | 22,73 |

30 R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 0,7 - 2,5 (9H,m) ; 2,9 - 3,1 (2H,m) ; 3,7 (6H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,9 (1H,d) ; 8,7 (2H,pic élargi).

Exemple 36

Maléate de 3-méthyl-8-morpholino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 3-Méthyl-8-morpholino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 6,8 g (0,040 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 7,0 g (0,080 mole) de morpholine dans 200 ml de 2-méthoxyéthanol. Rdt : 7,1 g (81 %), F = 148 - 150°C (éthanol).

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,7 (3H,s) ; 3,8 (4H,t) ; 4,3 (4H,t) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

b) Maléate de 3-méthyl-8-morpholino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 4, à partir d'une suspension de 7,0 g (0,032 mole) de 3-méthyl-8-morpholino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 200 ml d'éthanol et d'une solution de 4,0 g (0,035 mole) d'acide maléique dans 50 ml d'éthanol. Rdt : 9,0 g (84 %), F = 106 - 107°C (acétone).

Analyse centésimale : $C_{10}H_{13}N_5O, C_4H_4O_4$ (M = 335,32)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 50,15 | 5,11 | 20,89 |
| trouvé | 50,27 | 5,16 | 21,09 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 2,6 (3H,s) ; 3,6 (4H,t) ; 4,1 (4H,t) ; 6,2 (2H,s) ; 7,0 (2H,échangeables) ; 7,2 (1H,d) ; 7,6 (1H,d).

Exemple 37

3-(2-Méthylpropyl)-8-morpholino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une solution de 4,7 g (0,022 mole) de 8-chloro-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 100 ml d'éthanol et de 3,9 g (0,045 mole) de morpholine. Rdt : 1,7 g (30 %), F = 77 - 79°C (eau - éthanol).

Analyse centésimale : $C_{13}H_{19}N_5O$ (M = 261,33)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 59,75 | 7,33 | 26,80 |
| trouvé | 59,67 | 7,32 | 27,02 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,0 (6H,d) ; 2,0 - 2,6 (1H,m) ; 2,9 (2H,d) ; 3,8 (4H,t) ; 4,4 (4H,t) ; 7,2 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 38

Maléate de DL-8-(diméthylamino)-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) DL-2-Chloro-3-[2-(2-méthylbutyryl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 17,0 g (0,14 mole) de chlorure de DL-2-méthylbutyryle (préparé selon R. Leimu, Ber. 1937, 70B, 1040) et de 30 ml de chloroforme et d'un mélange de 18,5 g (0,13 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 16,3 g (0,15 mole) de carbonate de sodium dans 150 ml de chloroforme. Rdt : 13,7 g (46 %), F = 97 - 98°C.

I.R. : $\tilde{\nu}$ (CO) = 1660 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,0 (3H,d) ; 1,1 - 1,7 (2H,m) ; 1,9 - 2,6 (1H,m) ; 7,6 - 8,3 (2H,3d).

b) DL-8-Chloro-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 126 ml (1,35 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 10,0 g (0,044 mole) de DL-2-chloro-3-[2-

(2-méthylbutyryl)hydrazino]pyrazine et de 6,1 ml (0,044 mole) de triéthylamine. Rdt : 5,9 g (64 %), F = 93 - 95°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,5 (3H,d) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 2,8 - 3,6 (1H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

c) DL-8-(Diméthylamino)-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

5 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,9 g (0,028 mole) de DL-8-chloro-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 50 ml (0,28 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme/méthanol - 9/1). Rdt : 3,0 g (49 %), F = 97 - 99°C (hexane).

10 R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,9 (3H,t) ; 1,5 (3H,d) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 2,7 - 3,4 (1H,m) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

d) Maléate de DL-8-(diméthylamino)-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrazine

15 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 0,7 g (0,0032 mole) de DL-8-(diméthylamino)-3-(1-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 20 ml d'acétone et d'une solution de 0,41 g (0,0035 mole) d'acide maléique dans 10 ml d'acétone. Rdt : 0,4 g (37 %), F = 130 - 132°C (acétone).

Analyse centésimale : C₁₁H₁₇N₅, C₄H₄O₄ (M = 335,36)

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|-------|
| calculé | 53,72 | 6,31 | 20,88 |
| 20 trouvé | 54,14 | 6,15 | 20,80 |

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 0,8 (3H,t) ; 1,3 (3H,d) ; 1,0 - 2,1 (2H,m) ; 3,0 - 3,7 (1H,m) ; 3,7 (6H,s) ; 6,2 (2H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

Exemple 39

3-Méthyl-8-(N-méthylcyclopropylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

25 Obtenue en opérant comme dans l'exemple 18, à partir de 5,9 g (0,035 mole) de 8-chloro-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine, de 4,4 g (0,041 mole) de chlorhydrate de N-méthylcyclopropylamine (préparé selon D.B. Grotjahn, J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 1031) et de 10,7 g (0,077 mole) de carbonate de potassium dans 100 ml de 2-méthoxyéthanol. Une recristallisation fractionnée dans un mélange d'hexane et
30 d'acétate d'éthyle permet de séparer 0,9 g (Rdt = 12 %) d'un solide fondant à 142 - 144°C, constitué de 8-(2-méthoxyéthoxy)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine
[R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,7 (3H,s) ; 3,4 (3H,s) ; 3,9 (2H,t) ; 4,7 (2H,t) ; 7,3 (1H,d) ; 7,5 (1H,d)] et la 3-méthyl-8-(N-méthylcyclopropylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine. Rdt : 2,1 g (30 %), F = 121 - 123°C (hexane - acétate d'éthyle).

35 Analyse centésimale : C₁₀H₁₃N₅ (M = 203,25)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 59,09 | 6,45 | 34,46 |

| | C % | H % | N % |
|--------|-------|------|-------|
| trouvé | 59,02 | 6,36 | 34,69 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 0,6 - 1,2 (4H,m) ; 2,6 (3H,s) ; 3,0 - 3,5 (1H,m) ; 3,5 (3H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 40

5 Maléate de 3-cyclopropyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-(2-cyclopropanoylhydrazino)pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 16,5 g (0,158 mole) de chlorure de cyclopropanoyle et de 35 ml de chloroforme et d'un mélange de 20,9 g (0,145 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 18,3 g (0,173 mole) de carbonate de sodium dans 170 ml de chloroforme. Rdt : 17,9 g (58 %), F = 136 - 137°C (hexane - acétate d'éthyle).

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1625 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 0,6 - 1,0 (4H,d) ; 1,3 - 2,0 (1H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 8,8 (1H,échangeable) ; 10,0 (1H,échangeable).

15 b) 8-Chloro-3-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 223 ml (2,39 moles) d'oxychlorure de phosphore, de 17,9 g (0,084 mole) de 2-chloro-3-(2-cyclopropanoylhydrazino)pyrazine et de 11,7 ml (0,084 mole) de triéthylamine. Rdt : 9,8 g (60 %), F = 163 - 165°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,1 - 1,4 (4H,m) ; 1,7 - 2,3 (1H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 8,0 (1H,d).

20 c) 3-Cyclopropyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 9,8 g (0,050 mole) de 8-chloro-3-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 22,3 ml (0,125 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 67 ml d'éthanol. Rdt : 7,8 g (77 %), F = 120 - 121°C.

25 d) Maléate de 3-cyclopropyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 7,8 g (0,038 mole) de 3-cyclopropyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 120 ml d'acétone et d'une solution de 4,9 g (0,042 mole) d'acide maléique dans 50 ml d'acétone. Rdt : 10,7 g (88 %), F = 152 - 153°C (acétone - éthanol).

Analyse centésimale : C₁₀H₁₃N₅,C₄H₄O₄ (M = 319,32)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 52,66 | 5,37 | 21,93 |
| trouvé | 52,68 | 5,34 | 21,83 |

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,0 - 1,3 (4H,m) ; 2,1 - 2,6 (1H,m) ; 3,5 (6H,s) ; 6,2 (2H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

Exemple 41

3-(Cyclopentylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(cyclopentylacétyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 28,6 g (0,195 mole) de chlorure de cyclopentylacétyle (préparé selon H. Moureu et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1949, 475) et de 45 ml de chloroforme et d'un mélange de 25,6 g (0,177 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 22,5 g (0,212 mole) de carbonate de sodium dans 210 ml de chloroforme. Rdt : 14,3 g (32 %), F = 149 - 150°C (acétate d'éthyle).

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1645 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,0 - 2,4 (11H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 8,8 (1H,échangeable) ; 9,7 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(cyclopentylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 150 ml (1,61 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 14,3 g (0,056 mole) de 2-chloro-3-[2-(cyclopentylacétyl)hydrazino]pyrazine et de 7,8 ml (0,056 mole) de triéthylamine. Rdt : 7,9 g (60 %), F = 129 - 130°C (hexane - acétate d'éthyle).

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 - 3,5 (11H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

c) 3-(Cyclopentylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 7,8 g (0,033 mole) de 8-chloro-3-(cyclopentylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 14,8 ml (0,083 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 45 ml d'éthanol. Rdt : 5,7 g (70 %), F = 79 - 80°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₃H₁₉N₅ (M = 245,33)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 63,65 | 7,81 | 28,55 |
| trouvé | 63,38 | 7,86 | 28,83 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 - 2,7 (9H,m) ; 2,9 - 3,1 (2H,m) ; 3,6 (3H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,25 (1H,d).

Exemple 42

3-Cyclopentyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-(2-cyclopentanoylhydrazino)pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 43,0 g (0,324 mole) de chlorure de cyclopentanoyl (préparé selon G.B. Payne et C.W. Smith, J. Org. Chem. 1957, 22, 1680) et de 75 ml de chloroforme et d'un mélange de 42,6 g (0,295 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 37,5 g (0,354 mole) de carbonate de sodium dans 350 ml de chloroforme. Rdt : 51,2 g (72 %).

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1660 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,4 - 3,0 (9H,m) ; 7,7 (1H,d) ; 7,9 (1H,d) ; 8,2 (1H,échangeable) ; 9,6 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-cyclopentyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 268 ml (2,875 moles) d'oxychlorure de phosphore, de 24,0 g (0,10 mole) de 2-chloro-3-(2-cyclopentanoylhydrazino)pyrazine et de 13,9 ml (0,10 mole) de triéthylamine. Rdt :

12,2 g (55 %), F = 133 - 134°C (hexane - acétate d'éthyle).

5 R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,6 - 2,5 (8H,m) ; 3,2 - 3,7 (1H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

c) 3-Cyclopentyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 11,0 g (0,049 mole) de 8-chloro-3-cyclopentyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 21,8 ml (0,122 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, dilué avec 63 ml d'éthanol. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 9,5 g (84 %), F = 83 - 84°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₂H₁₇N₅ (M = 231,30)

| | C % | H % | N % |
|------------|-------|------|-------|
| 15 calculé | 62,31 | 7,41 | 30,28 |
| trouvé | 62,43 | 7,50 | 30,27 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,5 - 2,4 (8H,m) ; 3,1 - 3,6 (1H,m) ; 3,6 (6H,s) ; 7,1 (1H,d) ; 7,2 (1H,d).

Exemple 43

8-(Méthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,025 mole) de 8-chloro-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 7,8 ml (0,063 mole) d'une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu, diluée avec 32 ml d'éthanol. Rdt : 4,4 g (92 %), F = 157 - 159°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₉H₁₃N₅ (M = 191,24)

| | C % | H % | N % |
|------------|-------|------|-------|
| 25 calculé | 56,53 | 6,85 | 36,62 |
| trouvé | 56,67 | 7,01 | 36,88 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 3,2 (3H,d se transforme en s avec D₂O) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d) ; 7,3 - 7,8 (1H,échangeable).

30 Exemple 44

8-Amino-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On porte à reflux pendant 7 heures, une suspension de 24,0 g (0,122 mole) de 8-chloro-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 240 ml d'éthanol, dans laquelle on fait passer un courant d'ammoniac. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration. Le filtrat est remis en réaction pendant 2 heures 30 ; après refroidissement, le nouveau précipité formé est isolé et la même opération est recommencée. Les trois récoltes successives donnent un solide qui est lavé à l'hexane

et séché. Rdt : 16,2 g (75 %), F = 232 - 233°C (éthanol).

Analyse centésimale : $C_8H_{11}N_5$ (M = 177,21)

| | C % | H % | N % |
|----------|-------|------|-------|
| calculé | 54,22 | 6,26 | 39,52 |
| 5 trouvé | 54,52 | 6,30 | 39,40 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,5 - 2,2 (2H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 7,2 (1H,d) ; 7,3 (2H,échangeables) ; 7,6 (1H,d).

Exemple 45

Maléate de DL-3-(cyclopent-2-énylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

10 a) DL-2-Chloro-3-[2-(cyclopent-2-énylacétyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 22,3 g (0,154 mole) de chlorure de cyclopent-2-énylacétyle (préparé selon G.A.R. Kon et R.P. Linstead, J. Chem. Soc. 1925, 127, 815) et de 25 ml de chloroforme, et d'un mélange de 20,2 g (0,14 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 17,8 g (0,168 mole) de carbonate de sodium dans 165 ml de chloroforme. Rdt : 16,7 g (47 %), F = 130 - 131°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$ + CF_3COOD) : δ = 1,4 - 3,7 (7H,m) ; 5,5 - 6,0 (2H,m) ; 8,0 (2H,s).

20 b) DL-8-Chloro-3-(cyclopent-2-énylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 58,7 ml (0,630 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 16,7 g (0,066 mole) de DL-2-chloro-3-[2-(cyclopent-2-énylacétyl)hydrazino]pyrazine et de 9,2 ml (0,066 mole) de triéthylamine. Rdt : 7,8 g (50 %), F = 97 - 98°C (hexane - acétate d'éthyle).

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 1,4 - 3,6 (7H,m) ; 5,5 - 6,0 (2H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

25 c) DL-3-(Cyclopent-2-énylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une solution de 4,0 g (0,017 mole) de DL-8-chloro-3-(cyclopent-2-énylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 25 ml d'éthanol, et de 7,5 ml (0,042 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 4,1 g (quantitatif).

30 d) Maléate de DL-3-(cyclopent-2-énylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 4,1 g (0,017 mole) de DL-3-(cyclopent-2-énylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 40 ml d'acétone et d'une solution de 2,2 g (0,019 mole) d'acide maléique dans 20 ml d'acétone. Rdt : 4,8 g (79 %), F = 103 - 104°C (acétone - éther éthylique).

Analyse centésimale : $C_{13}H_{17}N_5, C_4H_4O_4$ (M = 359,39)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 56,82 | 5,89 | 19,49 |
| trouvé | 56,67 | 5,85 | 19,43 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,4 - 3,6 (7H,m) ; 3,8 (6H,s) ; 5,5 - 6,0 (2H,m) ; 6,3 (2H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,4 (1H,d).

5

Exemple 46

8-(N-Méthyléthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une suspension de 4,0 g (0,020 mole) de 8-chloro-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 40 ml d'éthanol, et de 3,0 g (0,050 mole) de N-méthyléthylamine. La purification est

10 achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 3,0 g (68 %), F = 47 - 49°C (hexane).

Analyse centésimale : $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5$ (M = 219,29)

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|-------|
| calculé | 60,25 | 7,81 | 31,94 |
| 15 trouvé | 60,36 | 7,82 | 32,06 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,3 (3H,t) ; 1,5 - 2,3 (2H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 3,5 (3H,s) ; 4,2 (2H,q) ; 7,1 (1H,d) ; 7,3 (1H,d).

Exemple 47

Dimaléate de 3-(2-cyclopentyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

20

a) 2-Chloro-3-[2-(3-cyclopentylpropionyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 34,0 g (0,212 mole) de chlorure de 3-cyclopentylpropionyle (préparé selon J.W. Barrett et al., J. Chem. Soc. 1935, 1065) et de 30 ml de chloroforme, et d'un mélange

25 de 26,3 g (0,182 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 24,1 g (0,227 mole) de carbonate de sodium dans 215 ml de chloroforme. Rdt : 27,0 g (55 %), F = 87 - 88°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1615 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOD}$) : δ = 0,9 - 2,6 (13H,m) ; 8,0 (1H,d) ; 8,1 (1H,d).

b) 8-Chloro-3-(cyclopentyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

30

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 89 ml (0,955 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 27,0 g (0,10 mole) de 2-chloro-3-[2-(3-cyclopentylpropionyl)hydrazino]pyrazine et de 13,9 ml (0,10 mole) de triéthylamine. Rdt : 18,0 g (72 %), F = 90 - 91°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 0,9 - 3,0 (11H,m) ; 3,1 (2H,t) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

35

c) 3-(2-Cyclopentyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une suspension de 6,0 g (0,0239 mole) de 8-chloro-3-(2-cyclopentyléthyl)-1,2,4-triazo-

lo[4,3-a]pyrazine dans 60 ml d'éthanol, et de 10,7 ml (0,0599 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 5,9 g (95 %).

d) Dimaléate de 3-(2-cyclopentyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 5,9 g (0,0227 mole) de 3-(2-cyclopentyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'acétone et d'une solution de 2,9 g (0,0250 mole) d'acide maléique dans 45 ml d'acétone. Rdt : 2,5 g (41 %), F = 122 - 124°C (acétone - éther éthylique).

Analyse centésimale : $C_{14}H_{21}N_5$, 2($C_4H_4O_4$) (M = 491,50)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 53,76 | 5,95 | 14,25 |
| trouvé | 54,19 | 6,08 | 13,89 |

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 0,9 - 2,3 (10H,m) ; 2,7 - 3,3 (3H,m) ; 3,5 (6H,s) ; 6,25 (4H,s) ; 7,3 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 11,8 (4H,échangeables).

Exemple 48

Maléate de 3-(cyclohexylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(cyclohexylacétyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 32,0 g (0,199 mole) de chlorure de cyclohexylacétyle (préparé selon G. Darzens et H. Rost., Compt. rend. 1911, 153, 772) et de 30 ml de chloroforme, et d'un mélange de 26,3 g (0,182 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 23,1 g (0,218 mole) de carbonate de sodium dans 215 ml de chloroforme. Rdt : 21,0 g (43 %), F = 110 - 112°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$ + CF_3COOD) : δ = 0,9 - 2,0 (11H,m) ; 2,3 (2H,d) ; 8,0 (1H,d) ; 8,1 (1H,d).

b) 8-Chloro-3-(cyclohexylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 156 ml (1,67 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 21,0 g (0,0781 mole) de 2-chloro-3-[2-(cyclohexylacétyl)hydrazino]pyrazine et de 10,9 ml (0,0782 mole) de triéthylamine. Rdt : 13,7 g (70 %), F = 120 - 125°C (décomposition).

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 0,9 - 2,2 (11H,m) ; 3,0 (2H,d) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

c) 3-(Cyclohexylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'un mélange de 5,0 g (0,0199 mole) de 8-chloro-3-(cyclohexylméthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'éthanol, et de 8,7 ml (0,0487 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatogra-

phie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 3,3 g (64 %).

d) Maléate de 3-(cyclohexylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 3,3 g (0,0127 mole) de 3-(cyclohexylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 35 ml d'acétone, et d'une solution de 1,6 g (0,0138 mole) d'acide maléique dans 20 ml d'acétone. Rdt : 3,0 g (63 %), F = 123 - 125°C (acétone - éther éthylique).

Analyse centésimale : $C_{14}H_{21}N_5, C_4H_4O_4$ (M = 375,43)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 57,59 | 6,71 | 18,65 |
| trouvé | 57,72 | 6,73 | 18,91 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 0,9 - 2,1 (11H,m) ; 2,9 (2H,d) ; 3,7 (6H,s) ; 6,3 (2H,s) ; 7,25 (1H,d) ; 7,35 (1H,d).

Exemple 49

Dimaléate de 3-(2-cyclohexyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 2-Chloro-3-[2-(3-cyclohexylpropionyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 26, à partir d'une solution de 40,7 g (0,233 mole) de chlorure de 3-cyclohexylpropionyle [préparé selon M. Métayer, Ann. Chim. 1949 (12) 4, 196] et de 40 ml de chloroforme, et d'un mélange de 26,3 g (0,182 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 23,1 g (0,218 mole) de carbonate de sodium dans 215 ml de chloroforme. Rdt : 27,8 g (54 %), F = 80 - 81°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 0,9 - 2,0 (13H,m) ; 2,0 - 2,5 (2H,m) ; 7,6 (1H,échangeable) ; 7,7 (1H,d) ; 7,9 (1H,d) ; 8,2 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(2-cyclohexyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 200 ml (2,15 moles) d'oxychlorure de phosphore, de 27,8 g (0,098 mole) de 2-chloro-3-[2-(3-cyclohexylpropionyl)hydrazino]pyrazine et de 13,6 ml (0,098 mole) de triéthylamine. Rdt : 20,9 g (80 %), F = 95 - 97°C.

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 0,9 - 2,5 (13H,m) ; 2,8 - 3,3 (2H,m) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

c) 3-(2-Cyclohexyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une solution de 5,3 g (0,020 mole) de 8-chloro-3-(2-cyclohexyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 55 ml d'éthanol, et de 8,7 ml (0,0487 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 5,5 g (quantitatif).

d) Dimaléate de 3-(2-cyclohexyléthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]

pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe d de l'exemple 5, à partir d'une solution de 5,5 g (0,020 mole) de 3-(2-cyclohexylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 60 ml d'acétone, et d'une solution de 2,6 g (0,0224 mole) d'acide maléique dans 25 ml d'acétone. Rdt : 3,9 g (69 %), F = 120 - 121°C (acétone - éther éthylique).

Analyse centésimale : $C_{15}H_{23}N_5 \cdot 2(C_4H_4O_4)$ (M = 505,53)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 54,65 | 6,18 | 13,85 |
| trouvé | 54,84 | 5,99 | 13,70 |

R.M.N. ($CDCl_3$ + DMSO d_6) : δ = 0,9 - 2,7 (13H,m) ; 3,0 (2H,t) ; 3,6 (6H,s) ; 6,2 (4H,s) ; 7,15 (1H,d) ; 7,25 (1H,d) ; 11,6 (4H,échangeables).

Exemple 508-(Diméthylamino)-3-(2-furyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinea) 2-Chloro-3-[2-(2-furoyl)hydrazino]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 4, à partir d'une solution de 26,1 g (0,20 mole) de chlorure de 2-furoyle et de 30 ml de chloroforme, et d'un mélange de 26,3 g (0,182 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine et de 23,1 g (0,218 mole) de carbonate de sodium dans 215 ml de chloroforme. Rdt : 30,6 g (70 %), F = 170 - 171°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1655 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 6,6 - 6,8 (1H,m) ; 7,3 (1H,d) ; 7,8 (1H,d) ; 7,9 (1H,d) ; 8,1 (1H,d) ; 9,1 (1H,échangeable) ; 10,4 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(2-furyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 143 ml (1,534 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 38,2 g (0,160 mole) de 2-chloro-3-[2-(2-furoyl)hydrazino]pyrazine et de 22,3 ml (0,160 mole) de triéthylamine. Rdt : 18,9 g (54 %), F = 153 - 155°C.

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 6,6 - 6,8 (1H,m) ; 7,4 (1H,d) ; 7,7 (1H,d) ; 7,8 (1H,d) ; 8,6 (1H,d).

c) 8-(Diméthylamino)-3-(2-furyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'un mélange de 4,4 g (0,0199 mole) de 8-chloro-3-(2-furyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 50 ml d'éthanol, et de 8,7 ml (0,0487 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane - 9/1). Rdt : 1,6 g (35 %), F = 114 - 115°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_{11}H_{11}N_5O$ (M = 229,24)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 57,63 | 4,84 | 30,55 |
| trouvé | 57,58 | 4,98 | 30,56 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 3,6 (6H,s) ; 6,5 - 6,7 (1H,m) ; 7,2 (1H,d) ; 7,3 (1H,d) ; 7,6 (1H,d) ; 7,9 (1H,d).

5

Exemple 51

8-(Diméthylamino)-5,6-diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 5,6-Diphényl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one

On ajoute 11,0 ml (0,226 mole) d'hydrate d'hydrazine à un mélange de 18,5 g (0,0565 mole) de 3-bromo-5,6-diphénylpyrazin-2(1H)-one (préparée selon G. Karmas et P.E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 1956, **78**, 4071) dans 370 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 7 heures. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 10,4 g (66 %), F = 214 - 215°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 7,2 (10H,pic élargi).

b) 5,6-Diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8-(7H)-one

Un mélange de 2,8 g (0,010 mole) de 5,6-diphényl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one, de 18,3 ml (0,10 mole) d'orthoacétate de triéthyle et de 20 ml de xylène est porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 2,9 g (96 %), F > 310°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1665 cm⁻¹

R.M.N. (CF₃COOD) : δ = 2,3 (3H,s) ; 7,3 (5H,s) ; 7,5 (5H,s).

c) 8-Chloro-5,6-diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 30 ml (0,322 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 2,9 g (0,0096 mole) de 5,6-diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one et de 1,3 ml (0,0096 mole) de triéthylamine. Rdt : 2,7 g (88 %), F = 206 - 208°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,0 (3H,s) ; 7,2 (5H,s) ; 7,4 (5H,s).

d) 8-(Diméthylamino)-5,6-diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A une suspension de 2,7 g (0,084 mole) de 8-chloro-5,6-diphényl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 15 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte 3,7 ml (0,021 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est ensuite tiédi à 45°C pendant 3 heures ; puis l'agitation est poursuivie pendant 4 heures à température ambiante. Le solide en suspension est isolé par filtration ; il est lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans le méthanol. Rdt : 1,6 g (58 %), F = 209 - 210°C (méthanol).

Analyse centésimale : $C_{20}H_{19}N_5$ ($M = 329,41$)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 72,92 | 5,81 | 21,26 |
| trouvé | 72,95 | 5,76 | 21,44 |

5 R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD) : $\delta = 1,9$ (3H,s) ; 3,7 (6H,s) ; 7,1 - 7,5 (10H,m).

Exemple 52

8-(Diméthylamino)-3,5,6-triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 5,6-Diméthyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one

10 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 51, à partir de 12,3 ml (0,254 mole) d'hydrate d'hydrazine et d'un mélange de 34,4 g (0,169 mole) de 3-bromo-5,6-diméthylpyrazin-2(1H)-one (préparée selon G. Karmas et P.E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4071) dans 345 ml d'éthanol. Rdt : 21,9 g (84 %), $F = 156 - 157^\circ C$ (décomposition).

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1660 cm^{-1}

15 R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 2,0$ (6H,s) ; 6,3 (4H,échangeables).

b) 3,5,6-Triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 51, à partir de 6,5 g (0,042 mole) de 5,6-diméthyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one et de 82,7 g (0,51 mole) d'orthoacétate de triéthyle. Rdt : 5,5 g (73 %), $F > 300^\circ C$.

20 I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 2,1$ (3H,s) ; 2,4 (3H,s) ; 2,8 (3H,s) ; 11,1 (1H,échangeable).

c) 8-Chloro-3,5,6-triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 55 ml (0,590 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 5,5 g (0,031 mole) de 3,5,6-triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one et de 4,3 ml (0,031 mole) de triéthylamine. Rdt : 3,3 g (54 %), $F = 150 - 152^\circ C$ (éther isopropylique - acétone).

R.M.N. (DMSO d_6) : $\delta = 2,2$ (3H,s) ; 2,7 (3H,s) ; 2,9 (3H,s).

d) 8-(Diméthylamino)-3,5,6-triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir d'une suspension de 3,3 g (0,0168 mole) de 8-chloro-3,5,6-triméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 35 ml d'éthanol et de 10,5 ml (0,0588 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 2,4 g (70 %), $F = 135 - 137^\circ C$ (éther isopropylique - acétone).

Analyse centésimale : $C_{10}H_{15}N_5$ ($M = 205,26$)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 58,51 | 7,37 | 34,12 |
| trouvé | 58,37 | 7,42 | 33,97 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 2,3 (3H,s) ; 2,6 (3H,s) ; 2,9 (3H,s) ; 3,5 (6H,s).

Exemple 53

5,6-Diméthyl-8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 5,6-Diméthyl-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 51, à partir de 10,0 g (0,0649 mole) de 5,6-diméthyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one et de 62,0 g (0,326 mole) d'orthobutyrate de triéthyle (préparé selon S.M. Mc Elvain et J.W. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 1825). Rdt : 6,0 g (45 %), F = 235 - 236°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1645 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,0 (3H,t) ; 1,5 - 2,1 (2H,m) ; 2,1 (3H,s) ; 2,4 (3H,s) ; 3,1 (2H,t) ; 11,1 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-5,6-diméthyl-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 60 ml (0,644 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 6,0 g (0,0291 mole) de 5,6-diméthyl-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one et de 4,1 ml (0,0294 mole) de triéthylamine. Rdt : 4,7 g (72 %), F = 104 - 105°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,1 (3H,t) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 2,5 (3H,s) ; 2,8 (3H,s) ; 3,3 (2H,t).

c) 5,6-Diméthyl-8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

A une solution de 4,5 g (0,020 mole) de 8-chloro-5,6-diméthyl-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 55 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 8,7 ml (0,0487 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. L'agitation est ensuite poursuivie pendant 4 heures à température ambiante. Après refroidissement vers 0°C, le précipité formé est isolé par filtration ; le solide obtenu est lavé à l'hexane et séché. Rdt : 3,7 g (79 %), F = 147 - 149°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₂H₁₉N₅ (M = 233,32)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 61,77 | 8,21 | 30,02 |
| trouvé | 61,84 | 8,27 | 29,76 |

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,05 (3H,t) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 2,25 (3H,s) ; 2,55 (3H,s) ; 3,2 (2H,t) ; 3,5 (6H,s).

Exemple 54

4-(Diméthylamino)-1-propyl-6,7,8-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

a) 3-Bromo-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one

On ajoute goutte à goutte, une solution de 15,3 ml (0,299 mole) de brome et de 70 ml d'acide acétique, à une solution refroidie entre 0 et 10°C, de 44,6 g (0,297 mole) de 5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one (préparée selon E. Brill et H.P. Schultz, J. Org. Chem. 1964, 29, 579) et de 58,7 ml de pyridine (0,733 mole) dans 350 ml d'acide acétique. Le mélange obtenu est agité pendant 1 heure à 10°C, puis est additionné de

591 ml (0,956 mole) d'acide chlorhydrique 5 %. L'agitation est encore poursuivie pendant 1 heure à 5°C. La partie insoluble est isolée par filtration ; elle est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 18,0 g (26 %), F = 183 - 185°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1620 cm⁻¹

5

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,8 (4H, pic élargi) ; 2,7 (4H, pic élargi) ; 11,7 (1H, échangeable).

Une deuxième récolte de 9,3 g (Rdt : 14 %) d'un solide se décomposant à 189 - 190°C est obtenue par extraction du filtrat au chlorure de méthylène.

b) 3-Hydrazino-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one

10

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 51, à partir de 14,4 ml (0,297 mole) d'hydrate d'hydrazine et d'une suspension de 27,3 g (0,119 mole) de 3-bromo-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one dans 370 ml d'éthanol. Le solide isolé est lavé à l'eau, puis à l'éthanol. Rdt : 15,7 g (73 %), F = 208 - 209°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1630 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CF₃COOD) : δ = 1,4 - 1,9 (4H, m) ; 2,1 - 2,6 (4H, m).

15

c) 1-Propyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 51, à partir de 6,0 g (0,0333 mole) de 3-hydrazino-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one et de 62,8 g (0,330 mole) d'orthobutyrate de triéthyle. Rdt : 4,8 g (62 %), F = 135 - 140°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm⁻¹

20

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,0 (3H, t) ; 1,4 - 2,4 (6H, m) ; 2,5 - 3,4 (6H, m) ; 11,7 (1H, échangeable).

d) 4-Chloro-1-propyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

25

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 48 ml (0,515 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 4,8 g (0,0207 mole) de 1-propyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one et de 2,9 ml (0,0208 mole) de triéthylamine. Rdt : 2,5 g (48 %), F = 147 - 148°C.

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,1 (3H, t) ; 1,4 - 2,3 (6H, m) ; 2,7 - 3,5 (6H, m).

e) 4-(Diméthylamino)-1-propyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

30

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir de 2,5 g (0,00997 mole) de 4-chloro-1-propyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline dans 40 ml d'éthanol, et de 4,5 ml (0,0252 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 1,9 g (73 %), F = 175 - 176°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : C₁₄H₂₁N₅ (M = 259,36)

35

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 64,83 | 8,16 | 27,00 |
| trouvé | 64,53 | 8,06 | 27,02 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,05 (3H,t) ; 1,5 - 2,3 (6H,m) ; 2,5 - 2,9 (2H,m) ; 2,8 - 3,2 (2H,m) ; 3,2 (2H,t) ; 3,5 (6H,s).

Exemple 55

4-(Diméthylamino)-1-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

a) 1-Méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one

5 Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 51, à partir de 10,0 g (0,0555 mole) de 3-hydrazino-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalin-2(1H)-one et de 100,4 ml (0,548 mole) d'orthoacétate de triéthyle. Rdt : 11,2 g (99 %), F = 250°C (décomposition).

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1655 cm^{-1}

10 R.M.N. (DMSO d_6) : δ = 1,5 - 2,0 (4H,m) ; 2,2 - 2,6 (2H,m) ; 2,6 - 3,1 (2H,m) ; 2,75 (3H,s) ; 11,1 (1H,échangeable).

b) 4-Chloro-1-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 112 ml (1,20 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 11,2 g (0,0548 mole) de 1-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one et de 7,7 ml (0,0552 mole) de triéthylamine. La purification est effectuée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 5,7 g (47 %), F = 147 - 148°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,8 - 2,2 (4H,m) ; 2,7 - 3,1 (2H,m) ; 3,0 (3H,s) ; 3,1 - 3,5 (2H,m).

c) 4-(Diméthylamino)-1-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir de 2,4 g (0,0108 mole) de 4-chloro-1-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline dans 40 ml d'éthanol, et de 4,8 ml (0,0269 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 2,1 g (84 %), F = 150 - 152°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5$ (M = 231,30)

| 25 | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 62,31 | 7,41 | 30,28 |
| trouvé | 62,02 | 7,47 | 30,27 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,6 - 2,0 (4H,m) ; 2,5 - 2,8 (2H,m) ; 2,9 (3H,s) ; 2,9 - 3,2 (2H,m) ; 3,5 (6H,s).

Exemple 56

5,6-Diéthyl-8-(diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 5,6-Diéthylpyrazin-2(1H)-one

A une solution, refroidie entre -30 et -40°C, de 44,2 g (0,40 mole) de chlorhydrate de glycineamide et de 80 ml d'eau dans 800 ml de méthanol, on ajoute rapidement 54,8 g (0,480 mole) d'hexane-3,4-dione, puis goutte à goutte, une solution de 40,0 g (1,0 mole) d'hydroxyde de sodium dans 80 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation entre -30 et -40°C, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. L'agitation est ensuite poursuivie pendant 3 heures ; puis, on ajoute goutte à goutte, entre 0 et 5°C,

100 ml (1,068 mole) d'acide chlorhydrique 33 %. Après 15 minutes d'agitation supplémentaire, le pH est ajusté entre 5,1 et 5,5 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. Les produits minéraux insolubles sont éliminés par filtration et lavés au méthanol. Le filtrat et la solution de lavage méthanolique sont rassemblés et concentrés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Ces extraits organiques sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium et concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'hexane et séché ; le solide ainsi obtenu est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 12,4 g (20 %), F = 164 - 165°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1660 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆) : δ = 1,1 (6H,t) ; 2,5 (4H,q) ; 7,75 (1H,s) ; 11,8 (1H,échangeable).

b) 3-Bromo-5,6-diéthylpyrazin-2(1H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 54, à partir d'une solution de 4,1 ml (0,080 mole) de brome et de 20 ml d'acide acétique et d'un mélange de 12,1 g (0,0795 mole) de 5,6-diéthylpyrazin-2(1H)-one et de 15,6 ml (0,195 mole) de pyridine dans 31,1 ml d'acide acétique. Le traitement s'effectue par addition de 157 ml (0,254 mole) d'acide chlorhydrique 5 %. Rdt : 15,0 g (82 %), F = 131 - 133°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,2 (3H,t) ; 1,3 (3H,t) ; 2,55 (2H,q) ; 2,6 (2H,q) ; 11,0 (1H,échangeable).

c) 5,6-Diéthyl-3-hydrazinopyrazine-2(1H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 51, à partir de 4,7 ml (0,0969 mole) d'hydrate d'hydrazine et d'une suspension de 15,0 g (0,0649 mole) de 3-bromo-5,6-diéthylpyrazin-2(1H)-one dans 165 ml d'éthanol. Rdt : 8,6 g (73 %), F = 193 - 194°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1655 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d₆ + CDCl₃ + CF₃COOD) : δ = 1,45 (3H,t) ; 1,47 (3H,t) ; 2,72 (2H,q) ; 2,74 (2H,q).

d) 5,6-Diéthyl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 51, à partir de 8,6 g (0,0472 mole) de 5,6-diéthyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one et de 85,8 ml (0,468 mole) d'orthoacétate de triéthyle. Rdt : 6,5 g (67 %), F = 266 - 268°C.

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm⁻¹

R.M.N. (CF₃COOD) : δ = 1,4 (6H,t) ; 2,8 (2H,q) ; 3,1 (2H,q) ; 3,3 (3Hs).

e) 8-Chloro-5,6-diéthyl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 65 ml (0,697 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 6,5 g (0,0315 mole) de 5,6-diéthyl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one et de 4,4 ml (0,0316 mole) de triéthylamine. Rdt : 6,2 g (88 %), F = 125 - 127°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,34 (3H,t) ; 1,38 (3H,t) ; 2,8 (2H,q) ; 3,05 (3H,s) ; 3,15 (2H,q).

f) 5,6-Diéthyl-8-(diméthylamino)-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe c de l'exemple 12, à partir de 5,4 g (0,0240 mole) de 8-chloro-5,6-diéthyl-3-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 75 ml d'éthanol, et de 10,7 ml (0,0599 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 9/1). Rdt : 4,7 g (84 %), F = 51 - 53°C (pentane).

Analyse centésimale : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5$ (M = 233,32)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 61,77 | 8,21 | 30,02 |
| trouvé | 61,55 | 8,24 | 29,85 |

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,22 (3H,t) ; 1,27 (3H,t) ; 2,55 (2H,q) ; 2,92 (2H,q) ; 2,93 (3H,s) ; 3,55 (6H,s).

Exemple 57

8-(Diméthylamino)-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 3-(Trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one

On ajoute par fractions 10,0 g (0,069 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine à 78,9 g (0,069 mole) d'acide trifluoroacétique maintenus à 10°C. Après la fin de l'addition, le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. La solution obtenue est jetée dans l'eau glacée. Le précipité formé est isolé par filtration. Ce solide est lavé à l'eau et séché. Rdt : 10,8 g (77 %), F = 285 - 287°C (éthanol - N,N-diméthylformamide).

Analyse centésimale : $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (M = 204,11)

| | C % | H % | F % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 35,31 | 1,48 | 27,92 | 27,45 |
| trouvé | 35,14 | 1,51 | 28,08 | 27,70 |

I.R. : $\bar{\nu}$ (NH) = 3240 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ (CO) = 1640 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO}-d_6$) : δ = 7,1 (1H,d) ; 7,5 (1H,d) ; 11,7 (1H,échangeable).

b) 8-Chloro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 5, à partir de 115 ml (1,23 mole) d'oxychlorure de phosphore, de 8,0 g (0,039 mole) de 3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one et de 5,4 ml (0,039 mole) de triéthylamine. Rdt : 8,0 g (92 %), F = 105°C.

R.M.N. (CDCl_3) : δ = 7,9 (1H,d) ; 8,1 (1H,d).

c) 8-(Diméthylamino)-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 5,0 g (0,022 mole) de 8-chloro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 31 ml (0,17 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. Rdt : 4,3 g

(85 %), F = 94 - 95°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $C_8H_8F_3N_5$ (M = 231,18)

| | C % | H % | F % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 41,56 | 3,49 | 24,65 | 30,29 |
| trouvé | 41,52 | 3,23 | 24,54 | 30,41 |

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 3,6 (6H,s) ; 7,4 (1H,d) ; 7,5 (1H,d).

Exemple 58

Dichlorhydrate de 8-(diméthylamino)-3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

a) 3-(Bromométhyl)-8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

On ajoute par fractions 16,0 g (0,111 mole) de 2-chloro-3-hydrazinopyrazine à une solution de 66,7 g (0,277 mole) d'orthobromoacétate de triéthyle (préparé selon F. Beyerstedt et S.M. Mc Elvain, J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 1273) dans 135 ml de xylène. Le milieu réactionnel est porté progressivement à reflux et maintenu ainsi pendant 2 heures 30. Après refroidissement, la partie insoluble est éliminée par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est lavé à l'hexane et séché ; il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. Rdt : 12,0 g (44 %), F = 115 - 120°C (décomposition).

R.M.N. ($DMSO-d_6$) : δ = 5,3 - 5,5 (2H,m) ; 7,9 (1H,d) ; 8,7 (1H,d).

b) 8-(Diméthylamino)-3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenue en opérant comme dans le paragraphe a de l'exemple 3, à partir de 6,0 g (0,0242 mole) de 3-(bromoéthyl)-8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 43,2 ml (0,242 mole) d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol absolu. La purification est achevée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol - 4/1). Rdt : 3,0 g (56 %).

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 2,2 (6H,s) ; 3,6 (6H,s) ; 3,9 (2H,s) ; 7,2 (1H,d) ; 7,5 (1H,d).

c) Dichlorhydrate de 8-(diméthylamino)-3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine

Obtenu en opérant comme dans le paragraphe b de l'exemple 17, à partir d'une solution de 3,0 g (0,0136 mole) de 8-(diméthylamino)-3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine dans 40 ml d'éthanol, et de 5,1 ml (0,0544 mole) d'acide chlorhydrique 33 %. Rdt : 3,4 g (85 %), F = 242 - 244°C (décomposition) (méthanol - éthanol).

Analyse centésimale : $C_{10}H_{16}N_6 \cdot 2HCl$ (M = 293,20)

| | C % | H % | Cl % | N % |
|---------|-------|------|-------|-------|
| calculé | 40,96 | 6,19 | 24,18 | 28,66 |
| trouvé | 41,19 | 6,15 | 23,90 | 28,96 |

R.M.N. (CF_3COOD) : $\delta = 3,3$ (6H,s) ; 3,7 (3H,s) ; 4,3 (3H,s) ; 5,3 (2H,s) ; 7,4 (1H,d) ; 8,05 (1H,d).

Exemple 59

N-Méthyl-N-(3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl)acétamide

Un mélange de 2,2 g (0,0115 mole) de 8-(méthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 20 ml (0,212 mole) d'anhydride acétique est porté à 90°C pendant 3 heures. La solution obtenue est ensuite concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu solide est lavé abondamment à l'éther éthylique et séché. Rdt : 2,3 g (86 %), F = 90 - 92°C.

Analyse centésimale : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ (M = 233,27)

| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 56,64 | 6,48 | 30,02 |
| trouvé | 56,50 | 6,32 | 29,89 |

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1660 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 1,6 - 2,3 (2H,m) ; 2,2 (3H,s) ; 3,1 (2H,t) ; 3,6 (3H,s) ; 7,6 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

Exemple 60

N-Méthyl-N-(3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl)propionamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 59, à partir de 3,0 g (0,0157 mole) de 8-(méthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et de 20 ml (0,156 mole) d'anhydride propionique. Rdt : 3,2 g (82 %), F = 88 - 89°C (hexane - acétate d'éthyle).

Analyse centésimale : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ (M = 247,30)

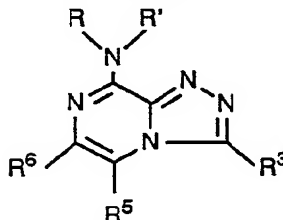
| | C % | H % | N % |
|---------|-------|------|-------|
| calculé | 58,28 | 6,93 | 28,32 |
| trouvé | 58,00 | 6,91 | 28,20 |

I.R. : $\bar{\nu}$ (CO) = 1650 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$) : $\delta = 1,1$ (3H,t) ; 1,2 (3H,t) ; 1,7 - 2,4 (2H,m) ; 2,6 (2H,q) ; 3,1(2H,t) ; 3,6 (3H,s) ; 7,7 (1H,d) ; 7,8 (1H,d).

REVENDICATIONS

1) 8-Amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines caractérisées par la formule :



dans laquelle R et R' peuvent être identiques ou différents, et sont l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, acyle ou 2,2,2-trifluoroéthyle, ou bien R et R' forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant 4 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome ; R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle, 2-(cycloalcoyl)éthyle, cyclopent-2-énylméthyle, alcoxyméthyle, trifluorométhyle, (diméthylamino)méthyle, benzyle, furyle ou le radical phényle éventuellement subsitué par un ou deux atomes d'halogène, ou par le radical méthyle ou méthoxy ; R⁵ et R⁶ sont identiques et sont l'hydrogène, un radical alcoyle ou le radical phényle ; ou R⁵ et R⁶ sont liés entre eux et forment ensemble le radical tétraméthylène ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. Sont exclues de cette revendication, les 8-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines pour lesquelles, lorsque R, R', R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène, R³ est l'hydrogène, le radical phényle ou méthoxyméthyle.

2) 8-Amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines selon la revendication 1, caractérisées en ce que R et R' sont identiques ou différents et sont l'hydrogène, un radical acyle ou méthyle, et R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle ou cyclopent-2-énylméthyle ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. Sont exclues de cette revendication, les 8-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines pour lesquelles, lorsque R, R', R⁵ et R⁶ sont l'hydrogène, R³ est l'hydrogène ou le radical méthyle.

3) Le composé 8-(diméthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

4) Le composé 8-(méthylamino)-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

5) Le composé 8-amino-3-propyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

6) Le composé 8-(diméthylamino)-3-(1-méthyléthyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

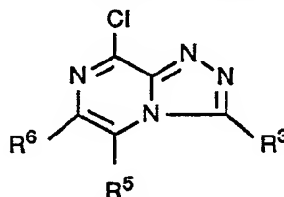
7) Le composé 8-(diméthylamino)-3-(2-méthylpropyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]py-

razine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

8) Le composé 3-cyclopentyl-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

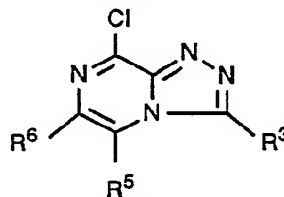
9) Le composé 3-(cyclopentylméthyl)-8-(diméthylamino)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

10) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on traite une 8-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine de formule :



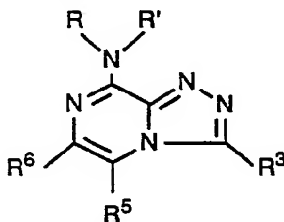
par une amine de formule HNRR' , R, R', R³, R⁵ et R⁶ ayant les significations données dans la revendication 1.

11) Produits intermédiaires dans la préparation des composés selon la revendication 10, caractérisés par la formule :



R³, R⁵ et R⁶ ayant les significations données dans la revendication 1.

12) Médicament contenant comme principe actif une 8-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine caractérisée par la formule :



dans laquelle R et R' peuvent être identiques ou différents, et sont l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, acyle ou 2,2,2-trifluoroéthyle, ou bien R et R' forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant 4 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome ; R³ est l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, cycloalcoyle, cycloalcoylméthyle, 2-(cycloalcoyl)éthyle, cyclopent-2-énylméthyle, alcoxyméthyle, trifluorométhyle, (diméthylamino)méthyle,

benzyle, furyle ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, ou par le radical méthyle ou méthoxy ; R^5 et R^6 sont identiques et sont l'hydrogène, un radical alcoyle ou le radical phényle ; ou R^5 et R^6 sont liés entre eux et forment ensemble le radical tétraméthylène ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. Sont exclues de cette revendication, les 8-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazines pour lesquelles, lorsque R, R', R^5 et R^6 sont l'hydrogène, R^3 est l'hydrogène, le radical phényle ou méthoxyméthyle.

13) Médicament selon la revendication 12, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, gélules, soluté injectable ou suppositoires.

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|---|---|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 7, 1979, pages 1028-1035, Washington, US; J. IGOLEN et al.: "Synthesis of C-nucleosides. 17. s-Triazolo[4,3-a]pyrazines" * Page 1032, composés 9,13; page 1033, composé 23 * | 11 |
| A | WO-A-8 804 298 (BYK GULDEN LOMBERG) * Revendication 1; page 21, lignes 15-35; page 22; page 23, lignes 1-17 * ----- | 1,12 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| | | C 07 D 487/00 A 61 K 31/00 |
| Date d'achèvement de la recherche 31-01-1991 | | Examinateur ALFARO I. |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | |